

SÉRIE A, N° 3327

N° D'ORDRE :
4199

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ROBERT JACQUOT

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR LE CONTRÔLE ENDOCRINIEN DE L'ACCUMULATION DE GLYCOGÈNE DANS LE FOIE, CHEZ LE FŒTUS DE RAT.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 20 novembre 1958 devant la Commission d'examen

MM. GALLIEN..... *Président.*
JOST..... } *Examineurs.*
BUSER..... }

MASSON ET C^{ie} ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE A, N° 3327

N° D'ORDRE :
4199

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ROBERT JACQUOT

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR LE CONTRÔLE ENDOCRINIEN DE L'ACCUMULATION DE GLYCOGÈNE DANS LE FOIE, CHEZ LE FŒTUS DE RAT.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 20 novembre 1958 devant la Commission d'examen

MM. GALLIEN..... *Président.*

JOST.....
BUSER..... } *Examineurs.*

MASSON ET C^{ie} ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1958



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen..... J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA.....	T	Analyse sup. et Algèbre sup.	SCHWARTZ	T	Méth. math. de la Physique.
FOCH.....	T	Mécan. phys. et expériment.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
PAUTHENIER.....	T	Electrotechnique générale.	MALAVARD.....	T	Aviation.
DE BROGLIE.....	T	Théories physiques.	BRELOT.....	T	Calcul différentiel.
PRENANT.....	T	Anat. et Histol. comparées.	NORMANT.....	T	Chimie organique.
GARNIER.....	T	Géométrie supérieure.	BENARD.....	T	Chimie (minérale).
PÉRÈS.....	T	Mécan. des Fluides et appl.	BUVAT.....	T	Botanique (E.N.S.).
LAUGIER.....	T	Physiologie générale.	DUGUE.....	T	Statistiques mathématiques.
M. CURIE.....	T	Physique (S.P.C.N.).	GELOSO.....	T	Chimie (S.P.C.N.).
BARRABÉ.....	T	Géol. struct. et Géol. appl.	SOULAIRAC.....	T	Psychophysiologie
G. DARMOIS.....	T	Calcul des probabilités et Physique math.	ULRICH.....	T	Physiologie végétale.
J. BOURCART.....	T	Géogr. phys. et Géol. dynam.	MARÉCHAL.....	T	Optique théorique et appl.
PLANTEFOL.....	T	Botanique.	KIRRMANN.....	T	Théories chimiques,
GRASSÉ.....	T	Evol. des êtres organisés.	CHADEFAUD.....		Botanique.
PRÉVOST.....	T	Chimie organique.	DESTRIAU.....	T	Physique (M.P.C.).
BOULIGAND.....	T	Appl. de l'anal. à la Géom.	M ^{lle} LE BRETON.....	T	Physiologie générale.
CHAUDRON.....	T	Chimie appliquée.	SALEM.....	T	Mathématiques générales.
WYART.....	T	Minéralogie.	LELONG.....	T	Mathématiques générales.
TEISSIER.....	T	Zoologie.	DEVILLERS.....		Anatomie et Histologie.
MANGENOT.....	T	Biologie végétale...			comparées.
P. AUGER.....	T	Physique quantique et Rela- tivité.	EHRESMANN.....	T	Topologie algébrique.
MONNIER.....	T	Physiologie des fonctions.	FRANÇON.....	T	Physique (S.P.C.N.).
PIVEEAU.....	T	Paléontologie.	GLANCEAUD.....	T	Géogr. physique et Géol.
ROCARD.....	T	Physique (E.N.S.).			dynamique.
H. CARTAN.....	T	Mathématiques (E.N.S.).	GODEMENT.....	T	Mathématiques (M.P.C.).
LAFFITTE.....	T	Chimie générale.	PISOT.....	T	Calcul des Probabilités.
FAVARD.....	T	Mécanique générale.	ROCH (E.).....	T	Géologie
COULOME.....	T	Physique du Globe.	SCHATZMANN.....		Astrophysique.
M ^{lle} COUSIN.....	T	Biologie animale (S.P.C.N.).	TERMIE.....	T	Paléontologie stratigr.
CHRÉTIEN.....	T	Chimie minérale.	ZAMANSKY.....	T	Mathématiques générales.
P. DRACH.....	T	Zoologie.	JOLIOT.....	T	Physique nucl. et Radioactiv.
KASTLER.....	T	Physique.	LENNUIER.....		Physique (P.C.B.).
EPHROSSI.....	T	Génétique.	RIZET.....		Génétique.
WURMSER.....	T	Biologie physico-chimique.	M ^{me} TONNELAT.....		Théories physiques.
RIVIÈRE.....	T	Géologie (S.P.C.N.).	DIXMIER.....		Mathématiques (M.P.C.).
GAUTHERET.....	T	Biologie Végétale (P.C.B.).	SOÛCHAY.....		Chimie générale.....
LUCAS.....	T	Recherches physiques.	AIGRAIN.....		Physique (P.C.B.).
A. THOMAS.....	T	Biologie cellulaire.	BRUSSET.....		Chimie minérale.
ARNULF.....	T	Optique appliquée	M. LEVY.....		Physique théorique.
M. MORAND.....	T	Enseignement de Physique.	LENORMANT.....		Physiologie.
SOLEILLET.....	T	Physique.	M ^{me} CHAIX.....		Chimie biologique.
FORTIER.....	T	Mécan. expér. des Fluides.	M ^{me} HUREL-PY.....		Biol. végétale (P.C.B.).
DANJON.....	T	Astronomie.	PIAUX.....		Chimie (P.C.B.).
LAPORTE.....	T	Phys. général. et Radioact.	BRUN.....		Mécan. expér. des Fluides.
JANET.....	T	Mécan. anal. et Mécan. cél.	LEDERER.....	T	Chimie biologique.
PETIT.....	T	Biologie maritime.	M ^{me} DUBREIL.....	T	Mathématiques.
QUENEY.....	T	Météorologie et dyn. atmosph	M ^{me} LELONG.....	T	Mathématiques (E.N.S.).
GALLIEN.....	T	Embryologie.	BELLAIR.....	T	Géologie (S.P.C.N.).
EICHORN.....	T	Biol. Vég. (P.C.B.).	COTTE.....	T	Physique (M.P.C.).
DE CUGNAC.....		Biologie végétale (P.C.B.).	DUBOIS (J. E.).....	T	Chimie (S.P.C.N.).
M ^{lle} CAUCHOIS.....	T	Chimie physique.	LAMOTTE.....		Zoologie (E.N.S.).
THELLIER.....	T	Physique du Globe.	MICHEL.....	T	Chimie (S.P.C.N.).
L'HERITIER.....	T	Génétique.	OLMER.....	T	Énergétique générale.
GRIVET.....	T	Radioélectricité.	ROUAULT.....	T	Physique (Enseignement).
PONCIN.....	T	Mécanique des Fluides.	GAUTHIER.....	T	Mécanique appliquée..
DUBREIL.....	T	Arith. et théorie des nombres.	BARCHIEWITZ.....		Chimie physique.
QUELET.....	T	Chimie organique.	BROSSEL.....		Physique atomique.
CAGNIARD.....	T	Géophysique appliquée.	BUSER.....		Biologie animale (P.C.B.).
CHAMPETIER.....	T	Chimie macromoléculaire.	CAMUS.....		Biologie végétale (P.C.B.).
CUVILLIER.....	T	Géol. struct. et Géol. appl.	CASTAING.....		Physique générale.
JUNG.....	T	Pétrographie.	CURIEN.....		Minéralogie et Cristallogr.
TRILLAT.....	T	Microscopie et Diffr. électron.	MOYSE.....		Physiologie végétale.
WIEMANN.....	T	Chimie organ. et structurale.	NOIROT.....		Évolution des Etres organ..
JACQUINOT.....	T	Spectr. et Physique célestes.	PANNETIER.....		Chimie (P.C.B.).
VASSY.....	T	Physique de l'atmosphère.	POSSOMPS.....		Biologie animale (P.C.B.).
DESTOUCHES.....	T	Théories physiques.	PULLMANN.....		Chimie théorique.
M. PRUVOST.....	T	Géologie.	TEILLAC.....		Physique nucléaire et Radio- activité.
AMIEL.....	T	Chimie générale.	TONNELAT.....		Biologie physico-chimique.
HOCART.....	T	Minéralogie.	VILLE.....		Econométrie.
J. P. MATHIEU.....	T	Physique (P.C.B.).	WILLEMART.....		Chimie (P.C.B.).
COUTEAUX.....	T	Biologie animale (P.C.B.).	DODÉ.....		Chimie.
MAY.....	T	Biologie animale (P.C.B.).	FREYMANN.....		Physique (S.P.C.N.).
CHOQUET.....	T	Calcul différentiel et intégral.	GUINOCHE.....		Biologie végétale (Orsay).
FELDMANN.....	T	Biologie (P.C.B.).	ROLLET.....		Chimie (P.C.B.).
GUINIER.....	T	Physique générale	M ^{lle} JOSIEN.....		Chimie (P.C.B.).
JOST.....	T	Physiologie comparée.	CHEVALLEY.....	T	Géométrie algébrique et théo- rie des groupes.
FORTET.....	T	Calcul des probabilités.	DESNUELLE.....	T	Chimie biologique.

Secrétaire général..... C. MONIER

RECHERCHES SUR LE CONTROLE ENDOCRINIEN DE L'ACCUMULATION DE GLYCOGÈNE DANS LE FOIE CHEZ LE FŒTUS DE RAT *

PREMIÈRE PARTIE.

EXPÉRIENCES DE DÉCAPITATION DU FŒTUS *IN UTERO*

PAR

R. JACQUOT

(Laboratoire de Physiologie comparée de la Faculté des Sciences de Paris.)

HISTORIQUE.

Il semble légitime de distinguer deux grandes périodes, au moins, dans le développement embryonnaire des Mammifères. Au cours de la première, l'organogenèse s'effectue et pourvoit progressivement l'*embryon* des structures et organes qu'il conservera après la naissance. Au cours de la 2^e, qui s'étend jusqu'au terme, la constitution du *fœtus* ne diffère plus fondamentalement de celle de l'animal-né. On peut concevoir que l'organisme ainsi réalisé manifeste progressivement au cours de cette 2^e période une physiologie propre, peut-être analogue à celle de l'adulte, mais où les phénomènes se déroulent avec une vitesse et une intensité beaucoup plus grandes. La seule considération de la croissance pondérale de l'embryon durant la 2^e phase de son développement suffit à montrer l'intensité de son métabolisme : p. ex., entre 16 et 22 j *post coitum* (p. c.) le poids moyen de l'embryon de Rat passe d'environ 0,4 g à environ 5,2 g (cf. STOTSENBERG, 1915) ; après la naissance l'organisme ne manifestera jamais plus de telles possibilités.

C'est à cette 2^e période de la vie embryonnaire que s'adresse le présent travail consacré à certains aspects du métabolisme des glucides.

Les glucides jouent évidemment un rôle important dans l'élaboration de toute substance vivante nouvelle. Claude BERNARD l'a bien compris qui donne

* Reçu le 3 février 1959.

pour titre à l'une de ses publications « De la matière glycogène considérée comme condition de développement de certains tissus chez le fœtus, avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie » (1859, *b*). En fait, Cl. BERNARD a fondé la « physiologie des glucides », non seulement chez l'adulte (1854), mais aussi chez l'embryon (1859 *a* et *b*, 1873). Ayant décrit la fonction glycogénique du foie chez l'adulte il montre son existence chez l'embryon en fin de gestation. Puis, recherchant systématiquement la présence du glycogène et sa répartition dans l'embryon au cours de la gestation, il est amené à la conception suivante, restée fondamentale. Le foie fœtal n'assume une fonction glycogénique qu'à partir d'un certain stade du développement, caractéristique de l'espèce considérée. Avant ce stade, le glycogène est présent dans d'autres tissus ou organes de l'embryon, notamment dans la peau et les poumons ; mais, surtout, il est très abondant dans le placenta, du côté maternel. Au moment où s'instaure la fonction glycogénique du foie, on assiste à la disparition progressive du glycogène placentaire, dermique et pulmonaire, et Claude BERNARD parle d'une fonction glycogénique du placenta précédant celle du foie.

Claude BERNARD établit cette description par l'étude du Lapin, du Cobaye, du Chien, etc..., espèces dont le placenta contient effectivement du glycogène en forte quantité au cours de la 1^{re} partie de la gestation. Mais il note que, chez les Ruminants, les cotylédons sont dépourvus de glycogène et qu'il faut rechercher ce corps à la face interne de l'amnios et le long du cordon ombilical, dans des « plaques hépatiques » villeuses, bourrées de glycogène en début de gestation et qui disparaissent ou subissent une dégénérescence graisseuse lorsque apparaît la fonction glycogénique du foie.

Parmi les recherches ultérieures, beaucoup n'ont fait que reprendre, confirmer et étendre les conclusions de Claude BERNARD à d'autres espèces de Mammifères. Divers travaux furent consacrés aux Oiseaux et aux Amphibiens. Enfin, on chercha progressivement à modifier les faits et à les expliquer. Ces travaux comportent tous évidemment l'évaluation soit histochimique, soit chimique des quantités de glycogène présentes dans les divers organes étudiés. Leur classification cohérente est assez délicate. On en trouvera dans le travail de S. Ducommun-Lehmann (1950) une bonne revue.

Nous citerons d'abord les travaux qui fournissent des renseignements sur l'évolution du glycogène hépatique chez l'embryon,

Ensuite nous envisagerons les interprétations proposées et l'expérimentation qui a conduit à ces interprétations (de nombreux auteurs figureront, d'ailleurs, sous les 2 rubriques)

ÉVOLUTION DU GLYCOGÈNE HÉPATIQUE DURANT LA VIE EMBRYONNAIRE.

1^o *Mammifères* : Les moyens d'étude dont disposait Claude BERNARD ne lui permettaient pas de déceler de faibles quantités de glycogène ; ce corps lui semblait apparaître brusquement dans le tissu hépatique. On sait actuellement qu'en réalité ce corps existe dans le foie avant son « apparition » selon Claude BERNARD, mais en faible quantité. Si donc on dit, comme l'illustre physiologiste, que la « fonction glycogénique » s'installe chez le fœtus de Mammifère à un stade fixe du développement, *il faut entendre par là que la teneur du foie en glycogène, faible jusqu'alors, s'accroît brusquement.*

Ceci n'implique pas obligatoirement que le foie ainsi chargé en glycogène inter-

vienne dans la régulation de la glycémie, ce qui constituerait réellement une fonction glycogénique selon le sens habituellement donné à cette expression. Par la suite, sous les termes de « fonction glycogénique », nous exprimerons uniquement la possibilité pour le foie de stocker du glycogène, sans nous prononcer davantage sur le rôle éventuel de ce dépôt de glycogène dans la physiologie générale du fœtus.

Les conceptions de Cl. BERNARD, quoique généralement admises, sont plus ou moins solidement établies selon les espèces. Chez l'Homme par exemple, il est pratiquement impossible de se procurer une série complète, étagée sur toute la durée de la gestation, de fœtus normaux provenant de grossesses normales ; malgré ces difficultés, il semble qu'on puisse fixer à la fin du 3^e mois de grossesse le début de l'accumulation du glycogène hépatique fœtal (RUNGE et HARTMANN, 1929 ; KESZLER, 1930 ; ARON, 1931 ; EUFINGER, 1932 ; TRAINA, 1933 ; SZENDI, 1934).

Chez la Vache, où les résultats de PFLÜGER (1903) et de SAKE (1928) sont trop imprécis et fragmentaires pour permettre la moindre conclusion, ARON (1931) constate que « la fonction glycogénique ne s'accuse qu'au stade de 15-20 cm ». Chez le Mouton, ARON décrit ce phénomène chez des embryons mesurant de 235 à 270 mm (3^e mois de grossesse) (1920, c) ; toutefois, en 1931, il le décrit chez des embryons mesurant entre 150 et 250 mm. Chez le Porc, selon ARON (1920 c) le glycogène apparaît très progressivement dans les cellules hépatiques, ce qui place cet animal à part ; toujours selon le même auteur, chez le Chien la charge du foie en glycogène a lieu après la 7^e semaine de gestation (1931).

Les résultats les mieux établis sont relatifs au Cobaye, au Lapin et au Rat, espèces chez lesquelles plusieurs auteurs ont étudié systématiquement l'évolution de la teneur du foie en glycogène, et arrivent à des conclusions identiques. Chez le Cobaye, le démarrage de la fonction glycogénique se situe vers le 55^e jour de grossesse (ARON, 1931 ; HARD et coll. 1944 ; DUCOMMUN-LEHMANN, 1950 ; DUBOIS et DUCOMMUN, 1955) ; chez le Lapin, il se situe vers 24-25 jours p. c. (LOCHHEAD et CRAMER, 1908 ; SNYDER et HOSKINS, 1928 ; SZENDI, 1934 et 1936 ; STIEVE et KAPS, 1937 ; JOST et JACQUOT, 1954 et 1955) enfin, chez le Rat, il se situe vers 18 jours p. c. ; (COREY, 1935 a ; DUMM, 1943 ; JACQUOT, 1955).

Dans ces 3 espèces, les faits correspondent exactement au schéma proposé par Claude BERNARD.

Pour la description des aspects histologiques de la mise en charge du foie, nous renvoyons à S. DUCOMMUN-LEHMANN (1950).

2^o Oiseaux : Chez les Oiseaux, les faits sont plus complexes. Les recherches ont pratiquement toutes porté sur l'embryon de Poulet. Claude BERNARD s'était déjà préoccupé d'établir des homologies entre ce matériel et les Mammifères. Il remarqua la disparition du glycogène vitellin (cf. le glycogène placentaire) mais ne semble pas avoir poussé plus loin son étude. POTVIN et ARON (1927) ne trouvent (histologiquement) de glycogène hépatique qu'à partir du 12^e jour de l'incubation, ce corps devenant rapidement abondant dès le 14^e jour ; ils fixent donc aux alentours du 12^e jour l'installation de la fonction glycogénique. Des recherches ultérieures n'ont pas entièrement confirmé ces résultats (GUELIN-SHEDRINA, 1936 ; ZORN et DALTON, 1937 ; DALTON, 1937 ; LEJBSON, 1950 ; JENKINS, 1955). En réalité, le glycogène hépatique apparaît très précocement entre 5 jours 1/2 et 8 jours d'incubation selon les auteurs et selon les techniques. La teneur du foie en glycogène croît jusque vers le 9^e jour, mais elle subit ensuite une forte diminution telle qu'au 12^e jour le foie puisse paraître déchargé entièrement (cf. DALTON par exemple) ; après cet accident, la charge du foie reprend et au 14^e jour on retrouve des teneurs analogues à celles du 10^e jour. La seule considération de cette évolution est manifestement insuffisante pour établir des homologies avec les Mammifères, (d'autant plus que les auteurs ne sont pas tous d'accord quant aux dates des accidents décrits).

3^o Batraciens : A. BEAUMONT (1958) a récemment consacré un important travail à l'étude de la fonction glycogénique du foie chez le têtard des Batraciens

Anoures, travail dans lequel on trouvera la bibliographie détaillée des recherches relatives aux Amphibiens. En 1929, FONTES et ARON, chez *Rana esculenta*, *Rana temporaria* et *Bufo vulgaris*, avaient lié l'apparition du glycogène hépatique à la métamorphose. BEAUMONT (1954), au contraire, montre que selon les espèces et selon les conditions d'élevage envisagées, l'apparition du glycogène accompagne ou précède la métamorphose : on ne peut donc fixer de stade précis pour cette apparition, qui, de plus, conduit à une charge très progressive du foie.

Nous exposerons plus en détail les résultats de BEAUMONT dans le paragraphe suivant, consacré aux facteurs susceptibles de contrôler la fonction glycogénique du foie chez l'embryon.

FACTEURS CONTROLANT LE GLYCOGÈNE HÉPATIQUE CHEZ L'EMBRYON. EXPÉRIENCES ET THÉORIES.

Ce problème, bien que posé depuis Claude BERNARD, est loin d'être résolu.

Souvent des interprétations physiologiques ont été avancées, reposant sur quelques observations seulement. Il en est notamment ainsi du glycogène placentaire. Claude BERNARD avait suggéré l'existence d'une fonction glycogénique placentaire, précédant celle du foie et jouant un rôle important dans la physiologie de l'embryon. Par la suite, on a beaucoup discuté la réalité de ce rôle régulateur et la signification de la disparition du glycogène placentaire en fin de grossesse : est-elle notamment l'indice d'un vieillissement, d'une dégénérescence de l'organe ? On trouvera dans les articles de RUNGE et HARTMANN (1929), KESZLER (1930), EUFINGER (1932) TRAINA (1933) et SZENDI (1934) les éléments de ces discussions. Il s'agit de recherches conduites sur le placenta humain alors que les conditions physiologiques de la mère étaient anormales (par exemple interruptions de grossesse pour raison de santé). Ceci enlève toute portée générale aux résultats obtenus. De toute façon, chez le Lapin du moins (JOST et JACQUOT, 1955), la disparition du glycogène placentaire n'est pas obligatoirement liée à la charge du foie en glycogène.

A) Les apports de glucides exogènes.

Parmi les facteurs susceptibles d'intervenir directement dans la glycogénèse, on accorda assez vite attention aux apports de glucides exogènes (étrangers à l'embryon). Un ensemble de travaux a donc trait aux répercussions possibles des modifications de cet apport sur le métabolisme glucidique de l'embryon. Nous insisterons davantage sur les travaux concernant les Mammifères, groupe étudié dans le présent mémoire.

1° *Batraciens* : Chez les Batraciens, le milieu aquatique où évolue le têtard permet une expérimentation variée et commode : ainsi BEAUMONT (1954) provoque l'apparition précoce de glycogène hépatique par addition de glucides à l'eau des aquariums et démontre que l'alimentation est le facteur principal contrôlant la charge du foie.

2° *Oiseaux* : Chez les Oiseaux, nous avons signalé la décharge du foie se produisant vers le 12^e jour d'incubation. DALTON et HANZAL (1940) ont essayé sans succès d'empêcher ce phénomène en injectant, au 10^e, 11^e et 12^e jour d'incubation, 100 mg de glucose intraveineux (voir aussi VLADIMIROV, 1931).

3° *Mammifères* : Chez les Mammifères, l'embryon puise dans le sang maternel les éléments dont il a besoin par l'intermédiaire du placenta, ce qui justifie l'intérêt accordé aux rapports entre glycémies maternelle et fœtale. La plupart des auteurs trouvent *qu'en moyenne* la glycémie fœtale est inférieure à la glycémie maternelle, dans les conditions normales, ce qui représente un gradient favorable au passage du sucre dans le sens mère-embryon. Le premier à avoir remarqué ce fait semble être MORRIS (1917) sur l'Homme. Par la suite, il fut retrouvé souvent chez d'autres Mammifères et la réalité du transfert de glucose de la mère à l'embryon fut largement démontrée (SNYDER et HOSKINS, 1928 ; RUNGE et

HARTMANN, 1929 ; BRITTON, 1930 ; PASSMORE et SCHLOSSMANN, 1938 ; HAGERMAN et VILLEE, 1952 ; ALEXANDER et coll., 1955 ; DAVIES, 1955 ; WALKER et WARREN, 1955 ; CHINARD et coll., 1956). On a d'ailleurs pu voir qu'inversement le glucose peut également passer de l'embryon à la mère (1).

Si le transfert de glucose est un fait certain, les modalités de ce transfert restent à préciser. Il ne s'agit en tout cas pas d'une simple diffusion selon le gradient de concentration : des constatations expérimentales et des considérations théoriques s'y opposent (WIDDAS, 1952).

Quoi qu'il en soit, de nombreux auteurs ont étudié les retentissements éventuels, sur le métabolisme glucidique de l'embryon, de modifications du métabolisme glucidique maternel.

LOCHHEAD et CRAMER (1908) soumettent des lapines à des régimes plus ou moins riches en glucides sans entraîner de modifications importantes du glycogène fœtal (hépatique ou placentaire). Il faut un traitement énergique à la phlorizine (0,6 g/j depuis le 8^e jour de la grossesse) pour obtenir à 21 et surtout à 27 jours une diminution nette du glycogène hépatique fœtal (le glycogène placentaire est relativement stable).

SAKE (1928) asphyxie progressivement des cobayes, il obtient une forte réduction du glycogène hépatique maternel, mais une réduction beaucoup plus faible du glycogène hépatique fœtal ; le jeûne prolongé (100 h et au delà) le diminue fortement par contre (Lapin, Cobaye). Mais, dans ce cas, les portées comptent de nombreux fœtus morts et l'état de la mère est très mauvais. Par ailleurs l'âge des embryons, chez le Lapin par exemple, n'est pas autrement précisé que par « 4^e semaine de la gestation » : or, entre un embryon de lapin de 21 jours et un embryon de 28 jours il existe normalement des différences plus fortes que celles que l'auteur attribue au jeûne.

HUGGETT (1929), chez le Lapin, montre que la richesse plus ou moins grande de la nourriture en hydrates de carbone, des injections de glucose (avec ou sans insuline), la déplétion du foie maternel en glycogène, sont sans influence sur le glycogène placentaire, qui est très stable. L'anesthésie à l'éther ou à l'amytal, ou un accroissement exagéré du métabolisme maternel (tétrahydro- β -naphtylamine ou thyroïde dans la nourriture) en provoquent toutefois la diminution.

BRITTON (1930) étudie les rapports entre glycémie maternelle et fœtale chez le Chat, le Chien et le Rat. L'hypoglycémie maternelle provoquée (insuline) diminue faiblement la glycémie fœtale qui, dans ces conditions, peut dépasser la glycémie maternelle. L'hyperglycémie maternelle provoquée augmente la glycémie de l'embryon, mais peu, également.

STUART et HIGGINS (1935), habituent des rattes gravides à ne prendre de la nourriture qu'une fois par jour, entre 9 h et 11 h du matin. Ils étudient de 2 heures en 2 heures le poids total, les teneurs en eau et glycogène des foies fœtal et maternel. L'imprécision dans l'évaluation de l'âge des fœtus (entre 20 et 22 jours p. c.) ne permet pas d'accepter sans réserve les résultats obtenus pour l'embryon (courbe d'évolution journalière du glycogène hépatique à allure bimodale ?).

COREY (1935 *a* et *b*) réalise sur le Rat une série de recherches cohérentes. Tout d'abord il étudie le comportement du foie fœtal et du placenta au cours de la gestation (poids frais, poids sec et teneur en glycogène) et retrouve les résultats de Claude BERNARD. Puis il provoque des modifications du métabolisme maternel et en recherche les répercussions sur le foie fœtal et le placenta : surrénalectomie de la mère, hyper et hypoglycémie maternelles provoquées, jeûne, opérations à blanc. Le poids moyen des embryons étudiés varie de 2,9 g à 3,9 g selon la série expérimentale considérée. Le glycogène hépatique fœtal est fortement

(1) Il faut mettre à part le cas des Ongulés : chez ces animaux la teneur en sucres réducteurs du sang fœtal est généralement supérieure à celle du sang maternel (cf. PASSMORE et SCHLOSSMANN, 1938). Ceci est dû à la présence de fortes quantités de fructose dans le sang fœtal. Ces animaux posent donc un problème physiologique particulier que nous n'envisagerons pas ici. On trouvera des renseignements sur cette question dans les travaux de GOODWIN (1952, 1954), COLE et HITCHCOCK (1949), BACON et BELL (1948) et surtout de HUGGETT (1949, 1951, 1955) et ses collaborateurs, qui ont analysé en détail les échanges placentaires du fructose et du glucose, principalement chez la Brebis.

diminué (2,8 p. 100 contre 4,86 p. 100) par la surrenalectomie maternelle pratiquée 5 jours avant le dosage. De même l'hypoglycémie maternelle (53 mg, contre 135) due à l'insuline abaisse la teneur du foie fœtal à 2,94 p. 100. Le jeûne (24 heures), des injections d'extrait cortical, ou une opération « à blanc » imposés à la mère n'ont par contre aucune influence. Enfin une hyperglycémie maternelle obtenue par l'injection biquotidienne de 5 cm³ de glucose à 2 p. 100 pendant 5 jours amène la teneur en glycogène du foie fœtal à 7,20 p. 100. Dans tous les cas le glycogène plancetaire se montre très stable (cf. HUGGETT, 1929) : seule l'hyperglycémie maternelle semble l'affecter (augmentation à 0,72 p. 100 contre 0,4-0,5 p. 100 en moyenne). Nous reviendrons ultérieurement sur les résultats de COREY. Remarquons dès maintenant que la relative imprécision quant à l'âge des embryons peut être une source d'erreurs ou de fautes d'interprétations : d'après les données mêmes de COREY, chez une Ratte normale, la teneur en glycogène du foie d'embryons de 2,9 g est voisine de 3 p. 100, celle d'embryons de 3,9 g est voisine de 6,5 p. 100 (2,9 g et 3,9 g étant les poids extrêmes des embryons « expérimentaux » étudiés) ; ceci constitue un écart largement aussi important que celui fourni par l'expérimentation. Il est regrettable que COREY n'ait pas donné l'âge réel des embryons plutôt que leur poids, ce qui aurait probablement évité toute incertitude dans l'interprétation de ses résultats.

STIEVE et KAPS (1937), sur le Lapin, confirment en tout point les conclusions de LOCHHEAD et CRAMER. Le glycogène hépatique de l'embryon est pratiquement indépendant de la richesse du régime maternel en hydrates de carbone. Des injections de caféine suffisantes pour décharger complètement le foie maternel n'ont aucune action sur celui de l'embryon. Les auteurs concluent donc à la très grande autonomie du fœtus.

C'est bien la conclusion qui semble se dégager de l'ensemble des travaux analysés : il faut des conditions physiologiques maternelles extrêmement mauvaises pour que le métabolisme glucidique de l'embryon en soit franchement affecté.

B) *Hormones et métabolisme glucidique de l'embryon.*

Les travaux passés en revue jusqu'à présent n'envisagent pas la possibilité d'une action directe des hormones sur le métabolisme glucidique de l'embryon, et encore moins d'une régulation propre, endocrine, de ce métabolisme par l'embryon lui-même.

Cependant dès 1920, ARON (1920 *a, b, c* ; 1924, 1931) avait affirmé la réalité d'un tel contrôle hormonal. Ses études portent sur les Mammifères (Mouton, Porc, etc.), les Oiseaux (Poulet), (POTVIN et ARON, 1927) et les Batraciens anoures (FONTES et ARON, 1929). Chez tous ces Vertébrés, ARON constate que l'apparition des îlots de Langerhans « définitifs » dans le pancréas de l'embryon précède toujours de peu la brusque accumulation du glycogène hépatique. Il en conclut que c'est l'insuline sécrétée par le pancréas nouvellement édifié qui provoque le démarrage de la fonction glycogénique du foie. Par ailleurs, chez la grenouille, il constate que le glycogène hépatique apparaît au début de la métamorphose : ajoutant à l'eau d'élevage des têtards des quantités décroissantes de thyroxine, il obtient des métamorphoses provoquées de moins en moins complètes, le dernier indice d'action de l'hormone étant la différenciation du pancréas endocrine selon le type adulte et l'apparition du glycogène hépatique. D'où le schéma proposé par ARON (cf. notamment ARON, 1931 ; ARON et ARON, 1950) : la thyroïde du têtard au moment de la métamorphose se met à sécréter des quantités accrues d'hormones et induit la différenciation du pancréas endocrine et la sécrétion d'insuline ; celle-ci, à son tour, fait apparaître le glycogène hépatique. Le schéma est également applicable, selon ARON, aux Mammifères et aux Oiseaux, au vu de l'évolution histologique des organes en jeu.

Les conceptions d'ARON ont le mérite d'avoir introduit, en ce domaine, la possibilité pour l'embryon de contrôler lui-même son propre métabolisme grâce à des sécrétions endocrines interdépendantes. En outre elles proposent un schéma simple valable pour 3 groupes de Vertébrés. Elles n'ont toutefois pas été confirmées par les recherches postérieures. Par raison de clarté, nous envisagerons

successivement les faits apportés par l'étude des Batraciens, des Oiseaux et des Mammifères.

1° *Batraciens* : BEAUMONT (1954, 1955, 1956, 1957, 1958) a repris en détail le problème du glycogène hépatique chez le têtard de diverses espèces d'Anoures. Il montre que l'apparition de ce corps précède la métamorphose chez *Rana esculenta*, *Bufo bufo* et *Discoglossus pictus* alors qu'elle en est souvent contemporaine chez *Rana temporaria*. La simple addition de glucose à l'eau des aquariums permet de rendre cette apparition très précoce, et bien antérieure à la métamorphose, ce qui semble exclure la nécessité d'une impulsion thyroïdienne pour sa réalisation. L'ablation précoce de l'hypophyse n'empêche pas le foie de stocker du glycogène (*Rana temporaria*, *Rana esculenta*, *Bufo bufo* et *Discoglossus pictus*). Les effets de la thyroïdectomie et de la pancréatectomie sont, selon BEAUMONT, d'interprétation délicate, du fait de la grande difficulté des techniques opératoires. L'addition à l'eau d'élevage, de cortisone ou d'A.C.T.H. permet, avec des modalités variables selon les espèces, une accumulation accélérée du glycogène hépatique, la thyroxine et les antithyroïdiens étant sans action. Enfin, étudiant les propriétés des cultures *in vitro* de foie larvaire, BEAUMONT obtient en milieu strictement an hormonal un stockage de glycogène, à la seule condition de fournir les métabolites nécessaires à cette synthèse ; ceci n'exclut évidemment pas la possibilité d'une régulation hormonale du fonctionnement du foie *in situ*. Ces importantes recherches (et le détail de leurs interprétations) sont exposées principalement dans la thèse de Doctorat de BEAUMONT (1958). Elles ont été confirmées par les travaux de BELLEC (1957, 1958) sur le Pleurodèle.

2° *Oiseaux* : Ici, les recherches ont porté presque exclusivement sur l'embryon de Poulet. Ce matériel s'est montré favorable à une expérimentation variée.

Ainsi HANAN (1925, 1928), remarque l'action hypoglycémisante de l'insuline et l'accroissement du métabolisme sous l'effet de la thyroxine (WILLIER en 1924, avait déjà noté un amaigrissement de l'embryon après greffes chorio-allantoïdiennes de thyroïde).

DOLJANSKI (1930) montre qu'en culture an hormonale les cellules hépatiques conservent leur pouvoir glycogéno-formateur (cf. BEAUMONT).

VLADIMIROFF (1931) constate une hyperglycémie après adrénaline.

GUELIN-SHEDRINA (1936), qui fixe au 8^e jour d'incubation l'apparition du glycogène hépatique, voit que des injections intraveineuses d'insuline, faites au micromanipulateur, ne provoquent pas un dépôt prématuré de glycogène. Pensant que l'insuline nécessite peut être pour agir un environnement hormonal ou nerveux non encore réalisé aux stades considérés, l'auteur pratique la greffe chorio-allantoïdienne d'embryons encore dépourvus de glycogène hépatique sur des embryons plus âgés. La réalité des échanges sanguins ayant été vérifiée, on ne note cependant pas d'apparition précoce de glycogène hépatique chez le greffon alors que l'hôte en est abondamment pourvu. Et GUELIN-SHEDRINA conclut que l'instauration de la fonction glycogénique du foie ne dépend pas uniquement de facteurs hormonaux (notamment la sécrétion d'insuline par le pancréas fœtal), mais d'une capacité de la cellule hépatique elle-même de répondre à de tels stimuli. Cette capacité apparaîtrait à un stade déterminé de l'évolution. Les conceptions de GUELIN-SHEDRINA diffèrent donc assez fondamentalement de celle d'ARON.

Celles de DALTON et HANZAL (1937, 1940) également : selon eux le glycogène hépatique apparaît avant les îlots de Langerhans. Ces auteurs étudient l'action de quelques hormones, injectées à des embryons de 8 jours. L'adrénaline n'a pas d'effet à très faible dose, mais à doses plus fortes elle entraîne une glycogénolyse et même des zones de nécrose dans le foie. La thyroxine ne manifeste son action que 72 heures après l'injection (glycolyse considérable). L'« eschatine » (extrait de corticosurrénale) élève la glycémie et abaisse la teneur du foie en glycogène. Enfin, des extraits d'antéhypophyse accroissent à la fois glycémie et glycogène hépatique. En essayant d'empêcher la fonte de glycogène hépatique se produisant normalement au cours du 12^e jour d'incubation, les auteurs constatent

l'inefficacité des injections de glucose, mais l'activité nette des extraits hypophysaires et de l'insuline qui conservent au foie une teneur élevée en glycogène (d'après LEJBSON (1951), le foie participe dès les premiers stades à la réaction de l'organisme à l'insuline).

Toujours chez le Poulet, et dans des recherches analogues, SAMES et LEATHEM (1952) vérifient que 1 mg d'acétate de cortisone, administré à l'embryon âgé de 6 à 8 jours, diminue le glycogène hépatique (cf. DALTON et HANZAL). Mais chez des embryons plus âgés, le contraire se produit. A 12 jours, acétate de cortisone, désoxycorticostérone, acétate de désoxycorticostérone, désoxycorticostérone-glucoside, désoxycorticostérone-triméthylacétate, 17-hydroxy-désoxycorticostérone-acétate, sont actifs et augmentent le glycogène hépatique.

MOOG et FORD (1957) injectent dans les veines 0,25 mg/j d'A.C.T.H., à partir du 11^e jour d'incubation et constatent, entre autres, que le glycogène des injectés est, entre 13 et 18 jours, de 200 à 300 p. 100 celui des témoins. Les auteurs n'attribuent pas ce résultat à une sécrétion accrue des surrénales « puisque les corticoïdes exogènes diminuent le glycogène hépatique chez l'embryon ». Il faut toutefois remarquer qu'il ne s'agit pas ici de corticoïdes exogènes et que d'autre part les expériences de SAMES et LEATHEM indiquent qu'aux stades étudiés par MOOG et FORD les corticoïdes chargent le foie.

Les recherches qui précèdent étudient essentiellement l'action d'hormones exogènes sur l'embryon de Poulet mais sont insuffisantes pour affirmer l'activité des glandes endocrines embryonnaires elles-mêmes. A cet égard les recherches de KONIGSBERG (1954) sont plus instructives. L'auteur pratique l'hypophysectomie précoce par décapitation de l'embryon aux stades compris entre 12 et 17 somites. Il étudie l'influence de cette hypophysectomie sur la glycémie et le glycogène hépatique, entre le 8^e et le 16^e jour d'incubation. Chez les embryons normaux, la glycémie passe de 0,871 g/l au 8^e jour, à 1,12 g/l au 10^e, puis reste constante entre le 10^e et le 14^e jour ; elle s'élève ensuite à nouveau et atteint 1,519 g/l au 16^e jour. Chez les embryons décapités, le palier entre 10^e et 14^e jour n'existe pas (1,19 g/l au 8^e jour, 1,817 g/l au 12^e jour, 1,505 g/l au 14^e jour et environ 1,5 g/l au 16^e jour) ; les décapités présentent donc une nette hyperglycémie par rapport aux témoins jusqu'au 15^e ou 16^e jour d'incubation. L'étude n'est pas faite pour les stades ultérieurs car les embryons opérés meurent après 16 jours. Chez les décapités le glycogène hépatique est toujours plus abondant que chez les témoins et son évolution en fonction du temps ne présente pas le minimum au 12^e jour, caractéristique de l'évolution normale. KONIGSBERG constate donc que, durant la période particulière du développement considérée, l'hypophysectomie tend à favoriser, chez le Poulet, l'accumulation des glucides. Selon lui, cet effet est imputable à la dépression de la fonction thyroïdienne : normalement la thyroïde se met à fonctionner vers le 9^e jour ou avant, provoquant une consommation accrue de glucides (cf. DALTON et HANZAL, 1937, 1940) ; chez les décapités cette consommation accrue n'existe pas, ce qui entraîne une hyperglycémie jusque vers le 14^e jour, date d'établissement de la sécrétion d'insuline. Cette intéressante hypothèse n'est toutefois pas encore suffisamment vérifiée pour pouvoir être acceptée sans réserves, et elle mérite quelques remarques.

Chez les embryons entiers, la fonte du glycogène entre 10 et 12 jours est due, selon KONIGSBERG, à un accroissement soudain du métabolisme provoqué par la mise en fonction de la thyroïde : comme la glycémie, par ailleurs, reste stable pendant cette fonte, il faut supposer également l'existence d'une régulation de cette glycémie, mobilisant le glycogène hépatique au fur et à mesure des besoins. Dans ces conditions on pourrait espérer voir des apports extérieurs de glucides limiter la décharge hépatique : d'après DALTON et HANZAL ce n'est pas le cas.

Si nous examinons maintenant les embryons décapités, l'hyperglycémie qu'ils présentent, accompagnée d'une accumulation constante du glycogène hépatique, rappelle d'une façon pour le moins surprenante les résultats obtenus par DALTON et HANZAL en administrant à l'embryon entier des extraits hypophysaires.

Récemment LIÈVRE (1957), étudiant l'histogénèse du pancréas endocrine chez le Poulet, constate que les granulations β n'apparaissent qu'au 17^e jour (les α au

15^e) et conclut : « pendant une grande partie du développement, la régulation du métabolisme glucidique se fait en dehors des contrôles hormonaux. »

Ces remarques, ainsi que l'action différente des corticoides selon la date de leur administration (cf. SAMES et LEATHEM), rendent évidente la nécessité de nouvelles recherches sur le Poulet.

3^o *Mammifères* : Dans ce groupe, les premières études expérimentales sur le contrôle hormonal du métabolisme glucidique de l'embryon sont dues à SCHLOSSMANN (1931, 1938) et PASSMORE et SCHLOSSMANN (1938).

A vrai dire SNYDER et HOSKINS (1928) avaient déjà noté la surprenante résistance du fœtus à l'insuline (ainsi que l'absence d'action directe de cette insuline, injectée au fœtus, sur la glycémie maternelle). Par ailleurs BRITTON, COREY et HUGGETT, ainsi qu'il a été dit, utilisèrent des injections d'insuline à la mère pour étudier les conséquences de l'hypoglycémie maternelle sur l'embryon et on pouvait se demander dans quelle mesure les faits observés n'étaient pas imputables à l'action de l'insuline elle-même sur le fœtus. En effet les expériences anciennes de CARLSON et DRENNAN (1911) suggéraient le passage de cette hormone à travers le placenta. SCHLOSSMANN et PASSMORE établissent, sur le chien, que l'insuline injectée au fœtus ne passe pas dans le sang maternel (cf. SNYDER et HOSKINS). Elle produit une hypoglycémie fœtale et un intense appel de glucose depuis le sang maternel ; cette consommation accrue de glucose peut entraîner à son tour une hypoglycémie maternelle qui n'est pas due à un excès d'insuline traversant le placenta, car elle est lente à s'établir et cesse dès qu'on élimine l'embryon injecté. Dans l'embryon même, qui est extrêmement résistant à l'insuline, les teneurs en glycogène du foie et du placenta sont inchangées ; par contre la teneur du sang en acide lactique s'accroît et sa réserve alcaline diminue, indice d'une utilisation rapide et incomplète du glucose. Ces importants travaux établissent nettement que le métabolisme de l'embryon des Mammifères est modifiable par voie hormonale. Ils ne semblent cependant pas avoir été suivis de recherches analogues, basées sur l'administration de diverses hormones à l'embryon *in utero*. De toute façon l'existence d'une activité hormonale propre à l'embryon, ne saurait être établie en constatant l'efficacité d'hormones qu'on lui administre.

Les expériences mettant en œuvre l'ablation de glandes supposées actives et leur éventuel remplacement par greffe ou par traitement hormonal sont évidemment préférables.

En 1947, RAYNAUD et FRILLEY irradiant aux rayons X la tête d'embryons de Souris âgés de 13 jours, et provoquant, avec la destruction de l'encéphale, celle, plus ou moins complète, de l'hypophyse. Le but de cette opération n'était pas précisément l'étude du glycogène hépatique. Toutefois les auteurs notent que ce corps semble moins abondant en fin de grossesse chez les embryons opérés que chez les témoins (estimation histochimique).

En 1949, chez le Lapin, JOST et HATEY appliquent systématiquement la technique d'hypophysectomie par décapitation *in utero*, à l'étude de la fonction glycogénique du foie fœtal. Ils montrent que l'hypophyse est nécessaire à un stockage normal du glycogène hépatique. Ces recherches ont été poursuivies et complétées chez le Lapin (JOST et JACQUOT, 1954, 1955) et chez le Rat (JACQUOT, 1955, 1956, 1958).

Ici seront exposés les résultats relatifs au Rat mais on les comparera, toutes les fois qu'il sera utile, à ceux fournis par le Lapin au cours de recherches parallèles.

TECHNIQUES *

MATÉRIEL ET MÉTHODES.

Les rats blancs utilisés au cours des présentes recherches appartiennent à trois « souches » différentes :

- un élevage du Laboratoire, existant depuis 7 ans, et qui semble très homogène.
- des rats Wistar, du C.N.R.S., constituant une souche pure.
- des rats provenant d'un élevage privé et isolé (à Tesson), annoncés de race pure et se montrant très homogènes.

Les rattes ont toujours été accouplées avec des mâles de leur « race ». En fait, aucune différence raciale n'a été observée en ce qui concerne le glycogène hépatique fœtal. Si elles existent, de telles différences sont absolument négligeables devant celles que fournissent l'âge des embryons ou l'expérimentation. Dans cet exposé, on a donc mis en commun les résultats relatifs aux trois souches, sans distinction d'origine.

Dans les recherches sur l'embryon, il est important de préciser la façon de dater les grossesses. Ici la méthode des frottis vaginaux fut employée : on met le mâle dans une cage de femelles le soir vers 20 heures et le lendemain matin, entre 9 heures et 10 heures, on recherche les spermatozoïdes dans les frottis vaginaux. Les rattes ayant pris le mâle sont séparées des autres. La durée de gestation est généralement de 22 jours. En supposant systématiquement que le coït ait eu lieu vers 3 heures dans la nuit on fait une erreur maximum de ± 6 heures. Lorsque nous parlerons d'un embryon âgé de 20 jours p. c., par exemple, cela signifie qu'il s'est effectivement écoulé 20 jours depuis le coït (21^e jour de grossesse). Dans la plus grande majorité des cas, les embryons furent prélevés entre 15 heures et 16 heures, donc âgés de n jours + $(15 - 3 =) 12 \pm 6$ heures. Pour abréger la présentation, nous dirons ultérieurement n jours, étant entendu qu'il y a 12 heures ± 6 heures à ajouter (sauf indication particulière).

Le prélèvement des embryons est toujours effectué de la même façon. Les rattes sont rapidement assommées et saignées. Leur abdomen ouvert, les fœtus sont extraits de l'utérus. Une fois pesés, on les saigne (éventuellement on recueille leur sang) et on prélève le foie qui, rapidement haché aux ciseaux, est jeté immédiatement dans un tube contenant 1 cm³ de potasse à 60 p. 100 et préalablement taré. De cette façon on espère « surprendre » le mieux possible l'état réel de l'embryon *in utero*. En effet l'emploi d'anesthésique pouvant être déconseillé (cf. HUGGETT, 1929), on a jugé préférable de tuer brusquement les mères en évitant le plus possible de les « stresser ». Par ailleurs en mettant immédiatement le foie pulvé dans la potasse à 60 p. 100 on évite toute glycogénolyse.

Le glycogène est dosé selon la méthode de SLOSSE, (1927). Le foie est soumis 3 heures à l'action d'une solution de KOH à 60 p. 100 au bain-marie bouillant. On précipite et on lave le glycogène par l'alcool. L'hydrolyse en glucose est faite en solution chlorhydrique, au bain-marie bouillant, pendant 1 heure. Après neutralisation, le glucose d'un aliquot est estimé selon HAGEDORN-JENSEN. La méthode est applicable à des quantités de foie allant de 0,05 à 1,5 g. Appliquée telle quelle, il se peut qu'elle amène à doser des réducteurs autres que le glucose, car la purification du glycogène se borne à des lavages à l'alcool. Mais de tels réducteurs sont probablement négligeables puisque dans certains foies il est pratiquement impossible d'effectuer un dosage par manque de pouvoir réducteur. La méthode a donc paru suffisante, fournissant des résultats parfaitement repro-

* Ce travail a été effectué sous la direction de M. le Pr JOSY et dans son Laboratoire. Il est largement tributaire des modes de pensée et d'expérimentation de notre Maître que nous sommes heureux de remercier ici du soin et de la sollicitude avec lesquels il nous initia à la recherche.

ductibles et cohérents. Elle ne permet toutefois de doser que le glycogène total contenu dans le foie et ne donne aucun renseignement sur les proportions relatives de lyo et de desmoglycogène dont l'étude serait probablement également intéressante (cf. W. L. BLOOM et coll., 1951 ; AGID, 1953 ; MEYER et LOURAU, 1956, 1958, par exemple).

Le protocole expérimental de la détermination des glycémies sera décrit ultérieurement. La méthode de HAGEDORN-JENSEN fut encore utilisée.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. — ÉVOLUTION AU COURS DES 5 DERNIERS JOURS DE GESTATION DE LA TENEUR EN GLYCOGÈNE DU FOIE FŒTAL

Ainsi que nous l'avons sommairement indiqué dans l'introduction, le glycogène hépatique chez l'embryon de Rat a été systématiquement étudié par COREY (1935 a) et nous résumons tout d'abord ce travail fondamental.

Les rattes Wistar sont soumises à un régime standard, et on les fait jeûner 12 heures avant le prélèvement des embryons. On pèse les embryons, leur foie et leur placenta ; ensuite on évalue poids sec et teneur en glycogène du foie et du placenta. COREY déclare n'avoir pu séparer commodément placenta maternel et placenta fœtal qu'il traite ensemble. Les résultats sont traduits graphiquement en fonction non de l'âge, mais du poids des embryons. Les embryons les plus petits dosés pèsent 0,4 g. Une première courbe représente poids frais et poids sec du foie en fonction du poids corporel : la croissance globale du foie s'accélère nettement (courbe en S) entre 1 et 2 g de poids corporel, soit environ 18 à 19 jours p. c. (estimation personnelle : cf. aussi STOTSENBERG, 1915), la teneur en eau de l'organe augmentant également. Un autre graphique indique pour le placenta un maximum pondéral en plateau à partir du stade embryonnaire de 3 g (soit environ 20 jours p. c.), correspondant également à un maximum d'hydratation de l'organe.

La courbe d'évolution de la teneur du foie en glycogène, toujours en fonction du poids corporel est également en S, comme celle de la croissance pondérale de l'organe. Mais la pente générale en est beaucoup plus forte. Son examen montre que la teneur du foie en glycogène augmente brusquement à partir d'un stade compris entre 1,5 et 2 g (i. e. vers 19 jours p. c.). Avant ce stade la teneur reste inférieure à 2 p. 100 ; après, elle croît rapidement pour atteindre 6 à 8 p. 100 à terme.

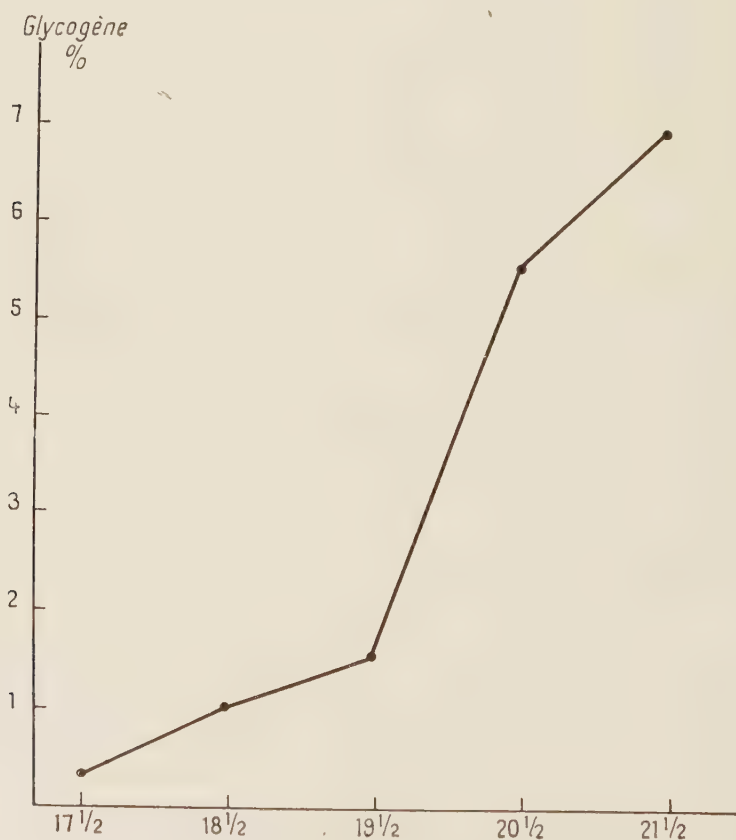
DUMM (1943) a pleinement confirmé ces résultats et fixe à 19 jours p. c. le net démarrage de la fonction glycogénique (âge évalué par le poids corporel).

Nous avons tenu à vérifier rapidement ces faits et à connaître la date exacte du « virage physiologique » du foie. Le tableau I donne en pour cent du poids frais la teneur moyenne du foie en glycogène, au cours des 5 derniers jours de grossesse et la figure 1 représente son évolution en fonction de l'âge. On a figuré sur le tableau l'écart moyen (selon FISHER) pour chacune des valeurs. En effet la variabilité est assez forte. Ceci peut s'expliquer en partie par l'indétermination de ± 6 heures dans l'évaluation de l'âge de l'embryon à une époque où la teneur varie rapidement en fonction de l'âge.

TABLEAU I. — *Évolution de la teneur moyenne du foie fœtal en glycogène au cours des 5 derniers jours de gestation.*

Age des embryons	Nombre de cas	Teneur moyenne p. 100 ± écart type, σ
17 jours	12	0,3 ± 0,15
18 jours	18	1 ± 0,7
19 jours	28	1,5 ± 0,6
20 jours	9	5,5 ± 1
21 jours	17	6,9 ± 1

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

FIG. 1. — *Évolution de la teneur en glycogène du foie fœtal, au cours des 5 derniers jours de la gestation, chez le Rat.*

Mais il n'en reste pas moins des différences au sein d'une même portée (par exemple de 5,5 à 8 p. 100 à 21 jours) : nous n'avons pu les mettre en relation ni avec le poids des embryons, ni avec leur place dans l'utérus. Nous retrouverons des exemples de cette variabilité au sein d'une même portée.

Nos résultats confirment pleinement ceux de COREY et de DUMM et montrent une nette discontinuité d'évolution vers 19 jours p. c.

L'évolution pondérale du foie manifeste également une discontinuité vers 19 jours p. c. Elle est visible sur la courbe établie par COREY. Si, comme WILLIAMSON (1948), on exprime la croissance en coordonnées semi-logarithmiques (en abscisses le logarithme du poids corporel en ordonnées le poids du foie), la courbe d'évolution se compose de 2 portions de droites se coupant en un point d'abscisse 2,3 g (soit environ 19 jours). DUMM confirme ce résultat : avant 19 jours p. c., la croissance du foie excède celle du corps (avec un maximum à 17 et 18 jours) ; après, elle lui est inférieure. DUMM note également entre 18 et 19 jours p. c. une brusque chute dans la teneur en chlorures du foie, et entre 18 et 20 jours, une augmentation considérable de sa teneur en peptidase.

Tous ces résultats conduisent à attribuer à la période qui environne 19 jours p. c. une importance particulière pour la physiologie du foie (2). Semblable virage physiologique n'est pas l'apanage du foie : l'endocrinologie fœtale en fournit des exemples typiques, (A. JOST, 1947 *b* et *c*, 1950, 1953, 1954, 1955, 1956, 1958 *a* et *b*). Il est donc naturel de se demander si l'intensification de la fonction glycogénique du foie n'est pas la conséquence de la mise en route d'un mécanisme hormonal plus ou moins complexe : c'est l'idée autrefois exprimée par Aron. Le foie se comporterait ainsi comme un organe récepteur-effecteur, au même titre que les structures sexuelles par exemple.

Étant donné le rôle prédominant que semble assumer l'hypophyse chez l'embryon comme chez l'adulte, il fut naturel de s'adresser à l'ablation précoce de cette glande dans le but d'établir l'existence éventuelle d'un contrôle endocrine de la glycogénèse hépatique. C'est ce qu'ont réalisé JOST et HATEY sur le Lapin (1949).

2. — LA DÉCAPITATION IN UTERO ET LA TENEUR DU FOIE FŒTAL EN GLYCOGÈNE

JOST et HATEY (1949), sur le Lapin, réalisent l'hypophysectomie par décapitation de l'embryon *in utero* (cf. plus loin), à 19 jours p. c., c'est-à-dire avant la brusque accumulation du glycogène dans le foie. Ils dosent à 28 jours p. c. le glycogène hépatique des embryons décapités et des embryons intacts de la même portée, qui servent de témoins. Dans ces conditions, le foie des décapités contient beaucoup moins (13 à 14 fois) de glycogène que celui des témoins :

teneur moyenne de 16 témoins	20,06 mg/g.
— — — 6 décapités	1,58 mg/g.

(2) Chez le Lapin, semblable discontinuité existe à 24-25 jours p. c. (LOCHHEAD et CRAMER, 1908 ; JOST et JACQUOT, 1954 et 1955).

4 embryons décapités, traités avec la 11-déhydrocorticostérone, soit au moment même de la décapitation, soit 6 heures avant le prélèvement à 28 jours, ont une teneur moyenne de 1,5 mg/g, égale à celle des décapités non traités. Une implantation d'hormone gonadotrope sérique n'a pas d'action sur le glycogène hépatique, mais restaure la fonction testiculaire. Enfin, les auteurs ne notent aucune différence entre les décapités dépourvus de leur thyroïde et ceux qui l'ont conservée.

Malgré l'insuccès de ces essais préliminaires de traitement hormonal, la nature endocrine du contrôle du glycogène hépatique chez l'embryon de Lapin semblait très probable.

Par ailleurs, au cours de quelques essais préliminaires inédits, JOST et HATEY n'avaient pas observé, chez des fœtus décapités de Rat, une réduction de la teneur du foie en glycogène aussi nette que chez le Lapin (cf. JOST et JACQUOT, 1954).

Deux problèmes étaient donc posés : d'une part, y a-t-il des facteurs hormonaux responsables de la charge du foie fœtal en glycogène, et lesquels ; d'autre part, existe-t-il réellement entre Lapin et Rat des différences et pourquoi. Nos recherches ont eu ces deux problèmes pour origine. Elles consistent essentiellement en une étude systématique du fœtus de Rat, rapportée dans le présent mémoire, et ayant fait l'objet de notes préliminaires (JACQUOT, 1955, 1956 et 1958). Par ailleurs, une expérimentation plus restreinte, et dont les principaux résultats seront envisagés ici à titre de comparaison, fut entreprise sur le Lapin (JOST et JACQUOT, 1954 et 1955). L'analyse des effets de la décapitation *in utero* du fœtus de Rat a été le point de départ de nos recherches.

A) LA TECHNIQUE DE DÉCAPITATION *in utero*.

Nous avons appliqué au Rat la technique mise au point et décrite par A. JOST sur le Lapin (1947 à 1951) et le Rat (1951).

Sous-anesthésie à l'éther, on expose l'utérus gravide et on repère, à travers la paroi, la tête de l'embryon à décapiter ; à ce niveau, dans l'épaisseur de la paroi utérine et du côté antimésométrial, on place des points espacés formant cercle (fil et aiguille à cornée) ; on incise l'utérus au centre de l'espace ainsi délimité et on fait sortir, museau le premier, la tête de l'embryon. La disposition des points permet d'utiliser alors les deux bouts libres à la manière des cordons d'une bourse et d'arrêter la sortie de l'embryon au niveau voulu : la contraction de l'utérus, excité par les diverses manipulations, aurait en effet tendance à l'expulser rapidement par l'orifice créé. S'il s'agit d'un embryon jeune (moins de 18 jours), sa consistance molle permet d'utiliser le resserrement du fil à cornée pour réaliser la décapitation : on enlève ainsi la tête et on referme l'utérus en un seul temps. Pour les stades plus âgés, le fil à cornée se révèle souvent trop cassant et il est prudent de décapiter d'abord l'embryon (avec du fil plus résistant, par exemple) et d'utiliser le fil à cornée uniquement pour refermer l'utérus. On peut décapiter plusieurs embryons dans la même portée ; toutefois la contraction utérine, de plus en plus intense après ces manipulations répétées, n'est guère favorable à la survie de la portée et il est préférable de se limiter à 2 embryons par corne.

Après l'intervention, la mère est isolée dans une cage propre et dispose du régime habituel : eau, biscuits pour rats, salade et pain. Les suites opératoires sont généralement excellentes : l'animal recommence à s'alimenter 5 à 6 heures après son réveil et le lendemain il semble parfaitement normal. Le Rat est en

effet très résistant, tant au choc opératoire qu'à l'infection, et il n'est pas nécessaire d'opérer avec une asepsie rigoureuse.

Nous avons décapité des embryons de 16, 17, 18 et 19 jours, qui furent prélevés à 20 ou 21 jours p. c. La survie des décapités est bonne, d'autant meilleure que la décapitation est pratiquée à un stade plus avancé. Il est difficile de donner des « rendements » précis, mais il semble que jusqu'à 90 p. 100 des embryons décapités à 19 jours survivent, alors que moins de 50 p. 100 des décapités faits à 16 jours sont encore vivants à 21 jours.

L'aspect des décapités mérite quelques commentaires. Généralement les proportions du corps sont identiques à celles des témoins. On peut toutefois remarquer, surtout chez les embryons décapités précocement, une posture singulière des pattes antérieures, appliquées le long du corps et légèrement repliées (cf. JOST et POLICARD, 1948). Par ailleurs, la vivacité des mouvements et des réflexes provoqués est souvent supérieure à celle des témoins (absence des centres nerveux supérieurs ?).

Ainsi qu'il sera précisé ultérieurement, dans une annexe à un prochain mémoire, le poids *moyen* des décapités est inférieur à celui des témoins (dépourvus de leur tête). Mais on peut trouver de nombreuses exceptions, ce qui semble prouver qu'une croissance normale est possible en l'absence d'hypophyse (JOST, 1954 ; JOST et PICON, 1957).

Certains décapités ont un aspect très particulier : un œdème considérable atteint le conjonctif sous-cutané, donnant parfois à l'embryon l'aspect d'une outre flasque d'où sortent les extrémités des membres qui remuent ; au sein de cette masse gélatineuse le squelette et les viscères sont manifestement réduits. Semblable aspect peut être obtenu dans des conditions variées et même sur des embryons entiers (cf. JOST, 1954).

Les décapités œdémateux ou anormalement petits ont été éliminés des dosages. Ce choix n'est pas arbitraire car il était nécessaire d'utiliser un matériel homogène et de condition physiologique « normale ».

B) RÉSULTATS.

Dans chaque portée, on a dosé le glycogène hépatique chez au moins autant de témoins que de décapités, en s'arrangeant pour avoir un échantillonnage aussi large que possible. Les résultats sont consignés sur le tableau II, et exprimés en « pour cent » du poids frais de foie. On y trouve les teneurs en glycogène moyennes des foies d'embryons âgés de 20 et 21 jours p. c., entiers, et décapités à 16, 17, 18 ou 19 jours p. c. Les embryons décapités à 16 et 17 jours p. c. figurent sous une commune rubrique. Par ailleurs, à 20 jours, seuls des embryons décapités à 18 jours ont été dosés.

Signalons enfin que la présence ou l'absence de thyroïde chez les décapités n'a pas eu d'influence notable sur le glycogène hépatique, comme l'avaient déjà observé JOST et HATEY (1949) chez le Lapin.

Embryons entiers.

A 20 et 21 jours, les embryons témoins ont des teneurs en glycogène, dans leur foie, analogues à celles qu'on trouve dans les portées de ratte non opérées (cf. tableau I). L'opération subie par la mère n'a donc pas retenti sur les embryons entiers.

Embryons décapités.

a) A 20 et 21 jours, les foies des embryons décapités sont toujours moins riches en glycogène que les foies des embryons témoins correspondants, mais

ils sont plus riches qu'ils ne l'étaient au moment de la décapitation (cf. le tabl. I). Ces deux différences sont statistiquement significatives.

b) A stade de sacrifice donné, 21 jours par exemple, la teneur du foie en glycogène est en moyenne d'autant plus faible que la décapitation a été plus précoce. La différence entre embryons décapités à 16 ou 17 jours, d'une part, et embryons décapités à 18 jours, d'autre part, n'est pas statistiquement significative. Par contre, la différence entre le groupe des décapités opérés à 16, 17 et 18 jours et celui des décapités opérés à 19 jours est significative.

c) Les embryons décapités à 18 jours ont à 20 jours une teneur inférieure à celle qu'ils présentent à 21 jours (différence statistiquement significative).

d) Notons enfin qu'en l'absence d'hypophyse, les surrénales ont une taille fortement réduite, comme cela avait été antérieurement décrit chez le Rat (WELLS, 1949 ; JOST, 1951 ; COHEN, 1955), le Lapin (JOST, 1948), la Souris (RAYNAUD et FRILLEY, 1947, 1950) et le Hamster (FOOTE, 1955).

C) DISCUSSION.

Puisque l'opération subie par la mère n'a pas de retentissement sur le foie des embryons entiers, il faut attribuer à la décapitation la différence entre décapités et témoins. Il est logique d'attribuer les effets de la décapitation à l'absence de l'hypophyse fœtale qu'elle entraîne, sous réserve toutefois de vérifier ultérieurement cette hypothèse.

TABLEAU II. — *Teneurs moyennes en glycogène à 20 et 21 j p. c. du foie d'embryons entiers et décapités, chez des rattes non surrénalectomisées.*

Age des embryons	Décapités		Témoins	
	Nombre de cas	Teneur moyenne p. 100 ± écart-type, σ	Nombre de cas	Teneur moyenne p. 100 ± écart- type, σ
20 jours	7	2,6 ± 1	21	5,2 ± 1,1
21 j $\left\{ \begin{array}{l} \text{déc. à 16 ou 17 j.} \\ \text{déc. à 18 j.} \\ \text{déc. à 19 j.} \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} 9 \\ 11 \\ 5 \end{array} \right\} 20$	$\left. \begin{array}{l} 3,7 \pm 1 \\ 4,3 \pm 1,3 \\ 5,8 \pm 1 \end{array} \right\} \begin{array}{l} 4 + \\ 1,15 \end{array}$	49	7,3 ± 1,2

$$\left(\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}} \right)$$

Sur la figure 2, qui traduit les résultats consignés dans le tableau II, on voit que le foie des embryons décapités continue à accumuler du glycogène en teneurs croissantes, après l'opération : ainsi la teneur à 20 jours du foie d'embryons décapités à 18 jours est intermédiaire entre celle déjà présente

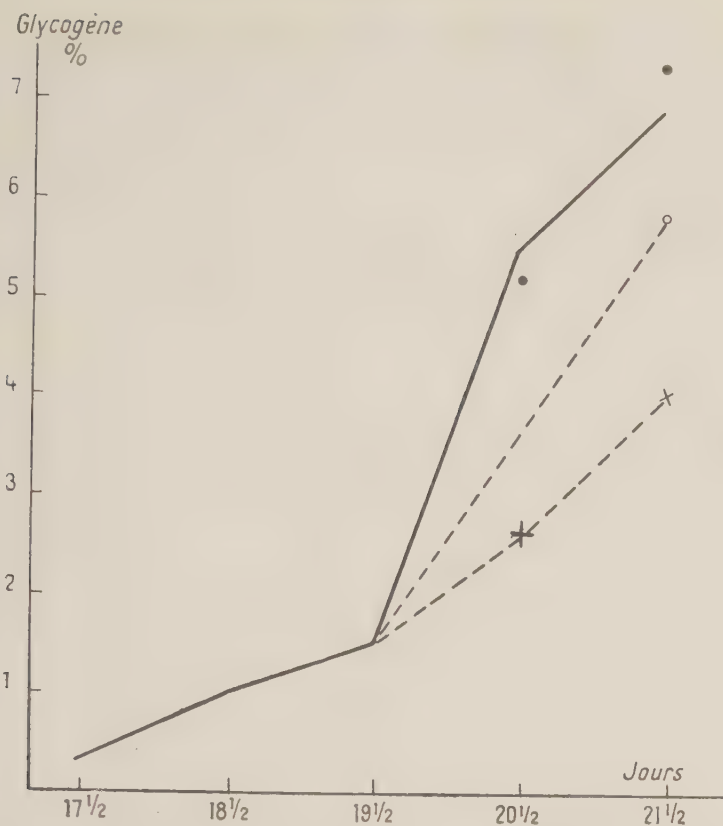


FIG. 2. — Décapitation *in utero*. — Teneur du foie en glycogène, en fin d'expérience, à 20 et 21 jours, chez des embryons entiers (.), décapités avant 19 jours (x) et décapités après 19 jours (o). A titre indicatif, la courbe d'évolution de la figure 1, chez des mères non opérées. Pour les lignes en tirets, voir le texte.

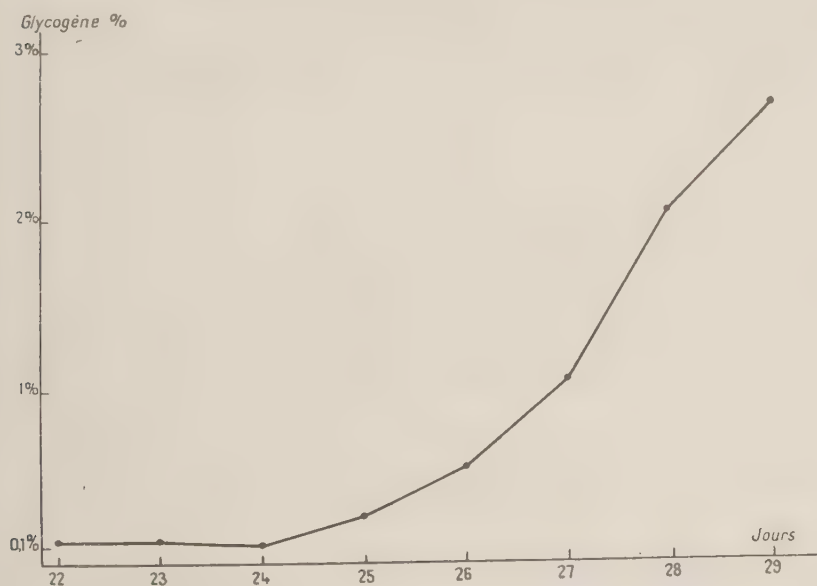


FIG. 3. — Évolution de la teneur en glycogène du foie fœtal chez le Lapin, en fonction de l'âge. (D'après Jost et Jacquot, 1955, modifié en fonction de nouveaux résultats).

au moment de la décapitation (18 jours) et celle atteinte à 21 jours. Cette accumulation est lente chez les embryons qui ont été décapités avant 19 jours : les points figurant les teneurs moyennes de leurs foies en glycogène à 20 et 21 jours sont grossièrement dans le prolongement de la portion de courbe correspondant à l'évolution du glycogène hépatique avant la mise en charge du foie. Par contre, les valeurs fournies par les embryons décapités à 19 jours sont nettement en dehors et au-dessus de ce prolongement.

Tout se passe donc comme si la fonction glycogénique du foie recevait aux environs de 19 j p. c. une impulsion décisive (d'origine hypophysaire) et dont les effets persistent en grande partie malgré l'absence ultérieure de l'hypophyse.

Bien que nets, les résultats obtenus chez le Rat sont moins schématiques que ceux fournis par le Lapin. La figure 3 représente, en fonction de l'âge, l'évolution du glycogène hépatique fœtal dans cette dernière espèce. Les valeurs sont plus faibles que chez le Rat, mais l'allure générale de la courbe est la même, avec un brusque « démarrage » vers 24-25 j p. c. Les fœtus décapités avant ce démarrage présentent à 28 j p. c. des teneurs sensiblement égales à celles du stade de la décapitation.

La différence entre Lapin et Rat réside donc essentiellement dans le fait que, chez le Rat, l'hypophysectomie, même précoce, ne laisse pas le foie au niveau de fonctionnement relativement bas où il se trouvait au moment de l'opération : son seul effet est de supprimer le brusque démarrage qui normalement a lieu vers 19 j p. c. On peut aussi remarquer que, chez le Rat, la portion de courbe correspondant aux stades qui précèdent ce démarrage (17 et 18 jours) est assez fortement ascendante, alors qu'aux stades équivalents chez le Lapin (avant 25 jours), elle est presque horizontale. On peut donc supposer l'existence, chez le Rat, d'un ou de plusieurs facteurs indépendants de l'hypophyse fœtale et agissant faiblement sur le foie. *A priori*, ce ou ces facteurs peuvent être d'origine fœtale, placentaire, ou maternelle, et de nature hormonale ou non hormonale.

Nous avons tout d'abord envisagé les facteurs d'origine maternelle. Ils sont probablement de nature hormonale et non métabolique car, dans les deux espèces, les mères opérées se portent également bien et l'on sait que l'état de nutrition de la mère agit sur le foie fœtal seulement dans des conditions extrêmes (cf. l'historique). Il est peu vraisemblable que les stimulines hypophysaires maternelles traversent le placenta en quantité notable : l'état des glandes endocrines fœtales après décapitation en fait foi. Par ailleurs, l'insuline ne traverse sans doute pas le placenta (cf. SCHLOSSMANN) (3), et, étant sans action sur le glycogène fœtal du Lapin, a peu de chance d'être active sur celui du Rat. Il reste donc les corticoides maternels. Au moment où ces recherches furent entreprises, il y avait de bonnes raisons de supposer leur influence sur l'embryon chez le Rat : la surrénalectomie maternelle entraîne l'hypertrophie des surrénales fœtales (INGLE et FISHER, 1938 ; WALAAS et WALAAS, 1944 ; HOUSSAY, 1945) ; le traitement de la mère par la cortisone provoque leur atrophie (COURRIER, COLONGE et BACLESSE, 1951 ;

(3) Récemment, DAVIES et LACY (1957) ont montré que l'insuline ne peut passer des fœtus à la mère chez le Lapin.

DAVIS et PLOTZ, 1954). On retint donc comme hypothèse de travail l'intervention des corticoïdes maternels dans la fonction glycogénique du foie fœtal chez le Rat. Une façon simple de commencer à vérifier cette hypothèse était de répéter les expériences de décapitation chez des rattes surrénalectomisées.

3. — INFLUENCE DE LA SURRÉNALECTOMIE MATERNELLE JOINTE A LA DÉCAPITATION DE L'EMBRYON IN UTERO SUR LA TENEUR EN GLYCOGÈNE DU FOIE FŒTAL

A) TECHNIQUE OPÉRATOIRE.

La surrénalectomie du Rat est une opération classique qu'il est inutile de décrire. Initialement, nous avons pratiqué cette opération et la décapitation *in utero* au cours de la même anesthésie (4). Par la suite, il sembla préférable de surrénalectomiser d'abord la mère à 13 ou 14 jours p. c. et de la réopérer quelques jours après pour pratiquer la décapitation : les deux opérations ainsi séparées sont mieux supportées.

La survie des mères est bonne. Après l'opération, on les isole et on leur fournit de l'eau salée à 8-9 p. 100, de l'eau ordinaire, le régime standard, du pain, du sucre et de la salade verte de façon qu'elles puissent choisir leur alimentation. Par ailleurs, on évite toute complication infectieuse (à redouter davantage chez les animaux surrénalectomisés) par l'implant sous-cutané, en fin d'opération, d'une pastille de 20.000 U. de pénicilline. Dans ces conditions, les rattes arrivent à terme dans une forme physique apparemment normale. Ces considérations ont leur importance quand il s'agit de femelles en fin de grossesse qui doivent fournir les matériaux abondants exigés par la croissance rapide de leur portée.

Le taux de survie des embryons décapités est moins bon que chez des rattes non surrénalectomisées, surtout pour les embryons décapités avant 18 jours p. c. Ici encore, et plus fréquemment, semble-t-il, que chez les mères normales, on trouve des décapités œdémateux, ou très petits. Ils ont naturellement été exclus des dosages.

Enfin, l'absence de tout reste surrénalien maternel fut soigneusement vérifiée. Par contre, on ne rechercha pas histologiquement des éventuelles surrénales accessoires, la netteté des résultats obtenus suggérant que leur importance physiologique était négligeable pendant la courte période (au maximum 8 jours) suivant la surrénalectomie.

B) RÉSULTATS.

Le tableau III donne les teneurs moyennes en glycogène à 20 et 21 jours p. c., du foie d'embryons témoins et décapités chez des rattes surrénalectomisées et la figure 4 traduit graphiquement ces résultats. A 20 jours, seuls des embryons décapités à 18 jours ont été dosés.

Les teneurs moyennes des embryons témoins de 20 jours (5,4 p. 100) et 21 jours (7,2 p. 100) sont analogues à celles qui ont été trouvées chez des rattes témoins, non opérées (cf. tabl. I).

Les embryons décapités à 17 ou 18 jours ont à 20 et 21 jours des teneurs très faibles par rapport à celles des témoins du même âge, et même inférieures à celle qu'on trouve à 19 jours chez des embryons entiers de mère normale.

(4) C'est le cas pour toutes les rattes portant des embryons décapités à 18 jours et sacrifiés à 21 jours (cf. tabl. III).

TABEAU III. — Teneurs moyennes en glycogène, à 20 et 21 j p. c. du foie d'embryons, témoins et décapités, chez des ratte surrénalectomisées.

Age des embryons	Décapités		Témoins	
	Nombre de cas	Teneur moyenne p. 100 ± écart-type, σ	Nombre de cas	Teneur moyenne p. 100 ± écart-type, σ
20 jours (décapitation à 18 j)....	10	0,3 ± 0,4	24	5,4 ± 1,4
21 j { déc. à 17 j { déc. à 18 j { déc. à 19 j	5 18 6	0,8 ± 0,5 1 ± 0,7 3,4 ± 1,3	88	7,2 ± 1,6

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$



FIG. 4. — Décapitation *in utero* + surrénalectomie maternelle. Teneur du foie en glycogène, en fin d'expérience, à 18, 20 et 21 j, chez des embryons témoins (.), décapités à 17 jours (■), décapités à 18 jours (x) et décapités à 19 jours (*). A titre indicatif, la courbe d'évolution de la figure 1, chez des mères non opérées.

Ce résultat est nettement différent de celui que fournissent les décapités correspondants chez des rattes non surrénalectomisées. Ici, la « fonction glycogénique » du foie n'a subi aucune intensification postérieure à la décapitation (fig. 4).

Les embryons qui ont été décapités à 19 jours ont, à 21 jours, un foie assez riche en glycogène : la teneur égale presque la moitié de la teneur des témoins et dépasse la teneur moyenne à 19 jours chez des rattes normales. Ces décapités diffèrent donc nettement des décapités opérés à 17 ou 18 jours (fig. 4).

La présence (ou l'absence) de la thyroïde chez les embryons décapités est sans influence sur la charge en glycogène.

Signalons enfin que les surrénales des témoins sont manifestement hypertrophiées et congestives (cf. INGLE et FISHER). Par contre, celles des décapités sont fortement réduites (cf. JOST, JACQUOT et COHEN, 1955).

C) DISCUSSION.

1. *Embryons témoins.*

Le manque d'action de la surrénalectomie maternelle sur le glycogène hépatique des embryons témoins à 20 et 21 j montre qu'ils ont été capables de compenser les modifications apportées par cette intervention. L'hypertrophie de leurs surrénales n'est probablement pas étrangère à cette adaptation.

Ce résultat est en opposition avec ceux de COREY (1935 b). Cet auteur trouve que la surrénalectomie maternelle entraîne la réduction du glycogène hépatique fœtal (cf. plus haut). L'imprécision relative dans l'appréciation de l'âge des fœtus a déjà été mentionnée. Elle n'est cependant pas suffisante pour expliquer entièrement la divergence des résultats. COREY ne précise pas à quel régime il soumet les animaux opérés, en particulier on ne sait pas s'ils disposent d'un régime enrichi en ClNa. Si tel n'est pas le cas, la survie des animaux peut être précaire, malgré l'effet « curatif » de la grossesse. Or, COREY signale une forte mortalité, ce qui laisse supposer qu'il n'utilisait pas le sel et que les rattes survivantes ne devaient pas être en très bon état. Entre 18 jours et le terme, une ratte ayant 10 fœtus doit fournir à cette portée les matériaux nécessaires à la synthèse de plus de 40 g de matière vivante. On conçoit alors que si elle est dans de mauvaises conditions physiologiques, le métabolisme de l'embryon puisse en pâtir.

En tout cas, avec un régime riche en chlorure de sodium et en glucides, il est certain que les foies des embryons témoins de 20 et 21 j ont des teneurs normales en glycogène.

2. *Embryons décapités.*

La surrénalectomie maternelle semble bien avoir fait disparaître un facteur responsable de l'intensification lente de la fonction glycogénique du foie observée chez les décapités de mère normale. Il est vrai que le foie des embryons décapités à 19 jours présente à 21 jours p. c. une teneur notable en glycogène. Mais cette teneur (3,4 p. 100) est bien inférieure à celle (5 à 6 p. 100)

qu'on obtiendrait avec des rattes normales. Nous avons noté que, chez ces dernières, les décapités faits à 19 jours diffèrent des autres, comme s'ils avaient subi, avant la décapitation, une impulsion endocrine propre venant s'ajouter à l'hypothétique facteur maternel. On peut concevoir que cette impulsion existe également chez les rattes surrénalectomisées et qu'elle est suffisante pour assurer à 21 jours une certaine charge en glycogène hépatique chez des embryons décapités à 19 jours : ce glycogène, en l'absence du (des) facteur maternel, est toutefois moins abondant que chez des rattes normales.

3. On peut dès lors se demander si le faible enrichissement du foie en glycogène qui existe chez les embryons entiers, avant le brusque démarrage à 19 j, chez des mères normales, et qui se traduit par une courbe d'évolution ascendante, n'est pas déterminé par un facteur maternel. Pour vérifier ce point, on a étudié 19 embryons entiers, âgés de 18 j p. c., et provenant de mères surrénalectomisées à 14 j p. c. La teneur moyenne de leurs foies en glycogène est de 0,5 p. 100 ($\pm 0,2$ p. 100), approximativement égale à celle qu'on trouve chez des mères normales à 17 j p. c. et inférieure (statistiquement) à celle qu'on trouve à 18 j p. c.

Ainsi, chez les rattes surrénalectomisées, la courbe d'évolution du glycogène hépatique des embryons témoins en fonction de l'âge semble être sensiblement horizontale avant la mise en charge et se rapprocher ainsi beaucoup de celle du Lapin (cf. fig. 3).

En résumé, si l'on admet le passage à travers le placenta des corticoïdes maternels, on peut envisager une interprétation des faits assez simple :

- l'intensification brusque de la « fonction glycogénique » à 19 jours est due (directement ou non) à l'hypophyse fœtale.

- les corticoïdes maternels passent dans l'embryon et sont capables d'assurer seuls une certaine stimulation de cette fonction.

- l'efficacité éventuelle de ces corticoïdes suggère à son tour que l'hypophyse fœtale intervient en stimulant les surrénales fœtales.

Encore faut-il vérifier que les corticoïdes maternels sont bien en cause.

1. Tout d'abord, la surrénalectomie maternelle peut avoir d'autres modes d'action que la suppression d'un hypothétique apport de stéroïdes à l'embryon. Elle agit peut-être fortement sur le métabolisme maternel, notamment celui des hydrates de carbone, et ces modifications peuvent n'être pas compensées par l'embryon décapité.

2. D'autre part, il n'est pas démontré biochimiquement chez le Rat que les stéroïdes traversent réellement le placenta.

3. Enfin, il faut encore savoir si les stéroïdes sont effectivement actifs chez l'embryon.

La valeur de ces diverses possibilités sera examinée dans les paragraphes suivants :

Pour lever partiellement la 1^{re} indétermination citée, il est assez logique d'étudier les modifications de glycémie (maternelle et éventuellement fœtale) apportées par la surrénalectomie de la mère.

4. — GLYCÉMIES MATERNELLES ET FŒTALES

A) TECHNIQUE.

Les glycémies maternelles et fœtales (témoins et décapités) sont déterminées à 21 jours p. c. chez des rattes ayant subi uniquement l'opération sur l'utérus et chez des rattes surrénalectomisées et opérées *in utero*. Cette recherche n'avait pu être matériellement conduite de front avec les dosages de glycogène et il a fallu recommencer toute l'expérimentation pour la réaliser. Quelques contrôles ont montré que, dans cette nouvelle série expérimentale identique aux précédentes, les résultats relatifs au glycogène hépatique sont eux aussi identiques aux précédents et on peut considérer que les glycémies moyennes trouvées ici correspondent à celles qu'auraient présentées rattes et fœtus des premières expériences.

Par ailleurs, la surrénalectomie pouvant éventuellement entraîner une hypoglycémie maternelle (par disparition des corticoïdes et, parfois aussi, par anorexie relative des rattes opérées), on a essayé de provoquer, indépendamment de toute action hormonale, une hypoglycémie maternelle et d'en étudier les effets sur l'embryon. Pour cela, des rattes, non surrénalectomisées, portant des embryons décapités à 18 jours p. c., sont soumises à un jeûne prolongé (70-72 heures) entre 18 et 21 jours p. c., n'ayant à leur disposition que de l'eau. Huit d'entre elles servent à l'étude des glycémies maternelles et fœtales ; chez 11 autres, on dose le glycogène hépatique fœtal après avoir mesuré la glycémie maternelle.

Pour obtenir des résultats reproductibles, dans les études de glycémies chez l'animal adulte, les auteurs opèrent généralement dans des conditions standard : par exemple, on peut laisser les animaux à jeun pendant 24 heures, leur donner à manger pendant 1/2 heure, et les tuer 7 heures après. Cette méthode n'est guère utilisable ici. D'une part, on désire, *a priori*, laisser les animaux terminer leur grossesse « normalement », comme dans les expériences faites pour le glycogène. D'autre part, des rattes surrénalectomisées supportent très mal 24 heures de jeûne, surtout en fin de gestation. La seule « standardisation » possible ici est de tuer tous les animaux à la même heure (entre 14 et 15 heures).

La mère est assommée et saignée. Le sang est recueilli dans un tube oxalaté et 1/10 cm³ est aussitôt prélevé et déféqué selon HAGEDORN et JENSEN (sulfate de zinc, hydroxyde de sodium). L'utérus est ensuite rapidement ouvert et on prélève sur chaque embryon 1/10 cm³ de sang en sectionnant soit une carotide, soit une artère humérale, mises à nu préalablement. Il serait évidemment préférable de prélever le sang ombilical d'embryons encore unis au placenta, la mère étant vivante. Mais ceci suppose l'anesthésie de la mère, ce qui constitue un facteur supplémentaire, d'effet mal connu, dans une expérimentation surtout destinée à connaître la glycémie maternelle (par ailleurs, il n'est guère aisé de cathériser un vaisseau ombilical chez le Rat).

Une étude préliminaire a permis d'envisager l'influence du mode de prélèvement des fœtus sur leur glycémie. Certains embryons sont sortis de l'utérus aussitôt la mère saignée, et le prélèvement de sang effectué immédiatement. D'autres, de la même portée, sont volontairement laissés longtemps (1/2 h) dans l'utérus : lorsqu'on les prélève, ils sont cyanosés, mais encore vivants. Dans ces conditions, la glycémie des embryons du second groupe est souvent supérieure à celle des embryons du premier. Finalement, le protocole suivant a été adopté.

Aussitôt la mère saignée, tous les embryons à étudier sont sortis de l'utérus et débarrassés de leurs enveloppes. Les décapités sont traités en premier, puisqu'ils ne peuvent respirer, et on limite le nombre des fœtus étudiés de façon à ce qu'il ne s'écoule pas plus de 15 minutes entre la saignée de la mère et celle du dernier embryon. On note l'ordre dans lequel ont été pris les embryons. Dans ces conditions, il n'y a aucune relation apparente entre le numéro d'ordre et la glycémie.

La méthode de HAGEDORN-JENSEN est trop classique pour faire l'objet d'une discussion. Les valeurs qu'elle fournit peuvent traduire le pouvoir réducteur d'autres corps que le glucose, présents en faibles quantités après défécation, ce qui n'a pas semblé un inconvénient majeur pour le type d'études poursuivi.

B) RÉSULTATS.

Le tableau IV indique, en g/l, les valeurs moyennes des glycémies obtenues dans les diverses conditions envisagées, à 21 jours p. c. chez la mère et chez les embryons (décapités ou non). La variabilité, notable surtout pour les glycémies embryonnaires, est figurée par les écarts-types.

TABLEAU IV. — *Glycémies (en g/l) maternelles et embryonnaires (moyennes)*

Traitement	Mères		Fœtus			
			Entiers		Décapités	
	Nombre de cas	Valeur de la glycémie	Nombre de cas	Valeur de la glycémie	Nombre de cas	Valeur de la glycémie
Opération <i>in utero</i> à 18 j	14	$0,89 \pm 0,12$	21	$0,86 \pm 0,15$	20	$0,80 \pm 0,12$
Surrénalectomie de la mère à 14 j + opération <i>in utero</i> à 18 j	30	$0,88 \pm 0,14$	24	$0,96 \pm 0,22$	16	$0,80 \pm 0,07$
Jeûne de 72 h + opération <i>in utero</i> à 18 j	12	$0,67 \pm 0,1$	11 $\left\{ \begin{array}{l} 8 (a) \\ 3 (b) \end{array} \right.$	$0,87 \left\{ \begin{array}{l} 0,91 \\ \pm \\ 0,17 \end{array} \right.$ $1,03 \left\{ \begin{array}{l} 0,91 \\ \pm \\ 0,17 \end{array} \right.$	13 $\left\{ \begin{array}{l} 9 (a) \\ 4 (b) \end{array} \right.$	$0,78 \left\{ \begin{array}{l} 0,80 \\ \pm \\ 0,12 \end{array} \right.$ $0,85 \left\{ \begin{array}{l} 0,80 \\ \pm \\ 0,12 \end{array} \right.$

(a) : glycémie maternelle < 0,7 g/l.
(b) : — — — > 0,7 g/l.

Glycémies maternelles.

Les valeurs moyennes des glycémies sont approximativement les mêmes chez les mères normales et chez les mères surrénalectomisées. La variabilité semble moins forte (extrêmes 0,7-1,15 g/l) chez les mères normales que chez les mères surrénalectomisées (extrêmes 0,64-1,19 g/l). Le jeûne entraîne une hypoglycémie d'intensité variable, fonction probablement de l'état physiologique initial de la ratte : 3 rattes à jeun ont conservé une glycémie supérieure à 0,7 g/l, alors que les 9 autres avaient une glycémie inférieure.

Glycémies fœtales.

a) *Mères normales et mères surrénalectomisées.*

Embryons entiers : Chez les femelles non surrénalectomisées, la glycémie des embryons entiers est en moyenne légèrement inférieure à celle des mères. Cette différence n'est pas statistiquement significative ici, mais elle correspond à une notion classique (cf. Introduction). Il arrive que certains embryons aient une glycémie supérieure à celle de leur mère, du moins dans les conditions où nous opérons.

Chez les femelles surrénalectomisées, la glycémie des embryons entiers est en moyenne supérieure à celle des mères. Bien qu'ici encore la différence ne soit pas statistiquement significative, l'indication fournie nous semble avoir une certaine valeur.

La glycémie des embryons entiers semble donc légèrement plus élevée chez les femelles surrénalectomisées que chez les femelles normales.

Embryons décapités : La glycémie des embryons décapités est en moyenne inférieure à celle des embryons entiers. Cette différence n'est statistiquement significative que dans le cas des mères surrénalectomisées ($t = 2,71$, $p \neq 0,01$).

La glycémie des décapités n'est pas affectée par la surrénalectomie maternelle, à la différence de celle des témoins.

b) Mères à jeun.

Les embryons provenant de mère ayant jeûné ont été répartis en deux groupes, selon que la glycémie individuelle de leur mère était supérieure ou inférieure à 0,7 g/l, limite inférieure de variabilité rencontrée chez des mères ne jeûnant pas et intactes. On désirait ainsi étudier les effets éventuels d'une hypoglycémie maternelle croissante : or, dans les deux groupes, les moyennes des glycémies embryonnaires sont égales ou supérieures à celles qu'on observe chez les mères normales.

Si, maintenant, on considère les moyennes générales, la glycémie des embryons témoins (0,91 g/l) est significativement supérieure à celle des mères (0,67 g/l) ($p < 0,01$) ; la différence entre embryons témoins et décapités (0,91 et 0,80 g/l) est probablement significative ($0,02 < p < 0,05$).

Sans action sur la glycémie fœtale, l'hypoglycémie maternelle n'affecte également pas le glycogène hépatique des embryons. Dans 11 rattees soumises au jeûne (moyenne des glycémies 0,63 g/l) et ne figurant pas sur le tableau, on a dosé à 21 jours p. c. le glycogène hépatique des fœtus entiers et décapités (à 18 jours p. c.). Les valeurs obtenues :

12 embryons entiers, moyenne 7,1 p. 100

17 — décapités, — 3,5 p. 100

sont analogues à celles trouvées dans les femelles normales.

C) DISCUSSION.

Le but principal de cette recherche était de connaître les effets de la surrénalectomie sur la glycémie maternelle : dans les conditions envisagées ici, cette glycémie reste normale. Ce n'est donc pas à une perturbation de l'apport en glucides maternels qu'il faut attribuer les effets de la surrénalectomie de la mère sur le glycogène hépatique des embryons décapités ; d'ailleurs, une hypoglycémie maternelle provoquée par un jeûne prolongé est restée sans effet.

Le métabolisme glucidique de l'embryon se révèle donc largement autonome, ce qui confirme de nombreuses observations antérieures (LOCHHEAD et CRAMER, 1908 ; BRITTON, 1930, etc...). Bien entendu, ceci est vrai dans certaines limites : 3 rattees à jeun et trouvées à 21 jours dans un état comateux avaient des glycémies à 0,52-0,54 et 0,55 g/l ; ces 3 rattees, qui ne figurent pas dans le tableau IV, n'ont fourni en tout que 4 embryons entiers vivants,

très petits (2,8-2,9-3,1 et 3,2 g) dont les glycémies étaient comprises entre 0,4 et 0,55 g/l ; le dosage de glycogène hépatique de ces témoins fut impossible, par manque de pouvoir réducteur après hydrolyse ; le reste des portées était macéré (témoins et décapités).

Un autre fait mis en évidence est la relative indépendance entre glycémie et charge en glycogène hépatique chez l'embryon : les 3 catégories de décapités (mères surrénalectomisées, mères normales et mères normales jeûnant) ont sensiblement la même glycémie alors que les teneurs en glycogène sont approximativement 1-4 et 3,5 p. 100. Une telle observation se comprendrait aisément en supposant qu'une bonne partie du glycogène hépatique, chez l'embryon, dérive d'autres sources que du glucose sanguin.

Enfin, l'hyperglycémie des fœtus témoins par rapport à leur mère, dans le cas du jeûne surtout, suggère l'existence dans l'embryon ou le placenta d'un pouvoir régulateur capable de maintenir un tel gradient. Il faut toutefois remarquer que les glycémies mesurées ici ne sont peut-être pas celles qui règnent effectivement *in utero* avant le sacrifice de la mère et ne pas tirer de conclusions définitives de leur examen.

De toute façon, les résultats obtenus par l'étude des glycémies conduisent à envisager comme de plus en plus évidente l'intervention directe des corticostéroïdes dans le métabolisme glucidique des embryons. Il reste donc à vérifier cette hypothèse en recherchant si ces corps ont effectivement une action sur le glycogène hépatique, et aussi s'ils sont susceptibles de passer de la mère à l'embryon.

5. — ACTION DE L'ACÉTATE DE CORTISONE SUR LA TENUEUR EN GLYCOGÈNE DU FOIE DES DÉCAPITÉS

L'action des hormones cortico-surrénaliennes sur le métabolisme des glucides chez l'adulte a donné lieu à un nombre considérable de travaux. Depuis BRITTON et SILVETTE (1931), on a précisé dans le détail cette action et les recherches actuelles tentent d'établir sur quelle base enzymologique elle repose. Les corticostéroïdes sont hyperglycémisants, provoquent un dépôt de glycogène hépatique (gluconéogénèse à partir des protides) et les tests de REINEKE et KENDALL et de VENNING permettent de doser ces corps grâce à l'accumulation du glycogène qu'ils provoquent dans le foie d'animaux surrénalectomisés et jeûnant.

C'est à un test analogue que sont soumis les embryons décapités. L'acétate de cortisone (5) fut choisi en raison de sa grande activité chez l'adulte, et les essais furent effectués chez des rattes surrénalectomisées de façon à avoir éventuellement les résultats les plus nets. L'hormone se présentait sous forme microcristalline, en suspension dans un milieu dispersif.

A) TECHNIQUE.

Il y a deux possibilités d'emploi de la cortisone dans cette étude : ou bien on l'administre à la mère, ou bien on l'administre directement au décapité.

(5) « Cortisone Roussel injectable » (acétate de cortisone en suspension à 2,5 p. 100). Nous remercions vivement les Laboratoires Roussel de nous avoir aimablement procuré cette hormone.

Les mères traitées reçoivent 3 mg à 18 jours, 3 mg à 19 jours et 2,5 mg à 20 jours p. c., soit en tout 8,5 mg d'acétate de cortisone, en injections sous-cutanées.

Les embryons, une fois leur tête extériorisée hors de l'utérus, reçoivent 1/20 cm³ de la préparation commerciale Roussel (soit environ 1,2 mg d'acétate de cortisone) sous la peau du dos. Puis on resserre le fil à cornée de façon à couper la tête : la constriction ainsi réalisée empêche le produit de ressortir. Dans les mêmes portées, et le plus souvent dans la même corne, on décapite un autre embryon sans lui administrer d'hormone.

La survie des embryons et des mères est bonne. En général, on retrouve à 21 jours, sous la peau des embryons, la trace de l'injection.

B) RÉSULTATS.

Les dosages furent pratiqués à 21 jours, sauf 2 cas à 20 jours p. c., et leurs résultats figurent dans le tableau V.

TABLEAU V. — *Action de l'acétate de cortisone sur la teneur du foie en glycogène (décapitation à 18 jours).*

	20 jours		21 jours	
	Décapités	Témoins	Décapités	Témoins
Mère surrénalectomisée, décapité injecté de cortisone	5,95 et 6,15 (a)	5,2 (10)	6,2 (9) (b)	7,2 (21)
Mère surrénalectomisée et recevant 8,5 mg de cortisone			4,8 (5) (c)	7,2 (10)

a) — 2 cas seulement ; b) — extrêmes : 5,4 p. 100 et 7,1 p. 100 ;
c) — extrêmes : 3,8 p. 100 et 6,15 p. 100.

Entre parenthèses, le nombre de dosages.

Les teneurs des décapités ayant reçu directement de l'acétate de cortisone sont à 20 et 21 jours bien supérieures à celles des décapités non injectés et étudiés précédemment, même chez des mères normales. Leurs frères de la même portée, décapités mais non injectés, ne sont, par contre, pas chargés : 10 cas (ne figurant pas sur le tableau IV), tous inférieurs à 2 p. 100.

Lorsque l'acétate de cortisone est administré à la mère, il agit également et amène à 4 p. 100 la teneur en glycogène du foie des décapités (1 p. 100 ou moins chez des mères surrénalectomisées non traitées). Il n'a cependant pas d'action manifeste sur le foie des témoins (7,1 p. 100). Il faut noter que ces témoins ne présentent pas l'hypertrophie surrénalienne qu'on trouve chez les rattes surrénalectomisées non injectées.

C) DISCUSSION.

Tout d'abord, il faut remarquer que la connaissance des quantités d'hormone injectées ne donne aucun renseignement sur les quantités réellement

utilisées, et qui sont probablement beaucoup plus faibles. Ainsi, à 21 jours, les décapités injectés présentent souvent sous la peau du dos un implant hormonal apparemment intact. Il est donc difficile de savoir si la teneur d'hormone circulante chez de tels embryons est, ou non, dans des limites physiologiques ; à ce titre, les injections à la mère semblent devoir assurer au décapité un apport de cortisone plus « normal ».

A part les réserves qui viennent d'être exposées, les résultats obtenus sont suffisamment nets pour éviter de multiplier le nombre des expériences. En fait, un seul résultat positif suffirait puisque, sans injection, le foie des embryons décapités avant 19 jours p. c., chez des mères surrénalectomisées, ne présente *jamais* à 21 jours p. c. une teneur en glycogène supérieure à 2 p. 100.

La cortisone, administrée directement à l'embryon décapité rétablit donc la charge du foie en glycogène : c'est manifeste sur les 2 cas étudiés à 20 jours p. c. ; à 21 jours, si la valeur moyenne est légèrement inférieure à celle des témoins correspondants, certaines valeurs individuelles l'égalent (les différences d'un décapité à l'autre sont peut-être dues à des différences de résorption de l'hormone). Un autre point à noter est que la cortisone injectée aux décapités n'a pas d'action sur les autres décapités non traités de la même portée : en supposant qu'elle ait franchi le placenta, sa concentration dans le sang maternel est trop faible pour agir.

L'effet des injections de cortisone à la mère est très net : le foie des décapités contient davantage de glycogène que chez les rattes non surrénalectomisées ; la cortisone a compensé, et au delà, les effets de la surrénalectomie maternelle (surdosage) ? Ce résultat, tout en confirmant l'efficacité des corticostéroïdes sur le glycogène hépatique fœtal, peut être considéré comme une preuve du passage de ces corps de la mère dans l'embryon. Il confirme ceux de ROSS et GOLDSMITH (1955) sur le Rat. Ces auteurs soumettent des rattes gravides à des injections quotidiennes de cortisone à partir de 7 j p. c. Dans ces conditions, ils observent histologiquement (Mac Manus) une apparition prématurée du glycogène hépatique fœtal, à 16 j p. c. ; par la suite, ce glycogène demeure plus abondant que chez des fœtus de rattes non injectées. Il faut remarquer que les quantités de cortisone utilisées (75 et 100 mg/kg/j) sont très fortes.

Nous envisagerons ultérieurement, dans la discussion générale, les résultats obtenus par l'administration de corticoïdes au fœtus décapité de Lapin ; en effet, cette espèce se comporte, à ce point de vue, différemment du Rat. Toutefois, chez le Lapin, l'administration d'A.C.T.H. a permis de pallier, souvent complètement, les effets de la décapitation sur le glycogène hépatique (JOST et JACQUOT, 1955) et il semblait logique de supposer que cette préparation avait agi sur le foie par l'intermédiaire des surrénales.

Puisque inversement, chez le Rat, les corticoïdes sont actifs sur le dépôt glycogénique du foie, on pouvait espérer reproduire leur effet en faisant sécréter les surrénales fœtales des décapités au moyen d'A.C.T.H. exogène. C'est l'objet du chapitre suivant.

6. — ACTION DE L'A.C.T.H. SUR LA TENEUR EN GLYCOGÈNE DU FOIE DES DÉCAPITÉS

Comme nous le verrons en détail dans un prochain mémoire, les relations hypophyse-surrénales chez l'embryon existent en fin de gestation sous un aspect analogue à celui présenté par l'adulte. Il est donc à prévoir que l'administration d'A.C.T.H. à un fœtus décapité aura sur son glycogène hépatique un effet analogue à celui de la cortisone, si du moins les surrénales fœtales réagissent non seulement du point de vue morphologique, mais aussi du point de vue sécrétoire. L'existence même des intrerrelations hypophyse-surrénales suggère qu'il en est bien ainsi et on sait, par ailleurs, que les surrénales fœtales contiennent des corticoïdes actifs (STAEMMLER, 1953 ; KLOOS et STAEMMLER, 1953 ; BLOCH, BENIRSCHKE et ROSENBERG, 1956) ; mais, à notre connaissance, la démonstration formelle de la libération de ces corticoïdes (par l'étude d'un récepteur approprié, par exemple) n'avait pas été faite.

A) TECHNIQUES.

Huit rattes sont surrénalectomisées à 14 ou 18 jours p. c. A 18 jours p. c., on décapite dans chaque ratte 2 embryons (1 par corne). Dans une corne, les décapités reçoivent environ 2,5 U.I. d'A.C.T.H. lyophilisée (6) en suspension dans 1/40 cm³ d'huile d'olive neutre (injection sous la peau du dos, au moment de la décapitation, selon la méthode décrite pour la cortisone). Dans l'autre corne, les décapités, ou bien ne reçoivent rien (3 cas) ou bien reçoivent 1/40 cm³ d'huile d'olive, sans A.C.T.H. (4 cas vivants, 1 mort). A 20 jours, date du prélèvement, on a disposé de 8 embryons décapités traités à l'A.C.T.H., de 4 embryons décapités traités à l'huile d'olive et de 3 décapités témoins non traités.

TABLEAU VI. — *Teneurs en glycogène, à 20 j p. c., en p. 100, du foie d'embryons décapités et témoins provenant des expériences d'administration d'A.C.T.H. (cf. le texte).*

Traitement	Valeurs individuelles	Moyennes
Décapitation + A. C. T. H.	7 - 3,35 - 6,6 - 6,1 - 5,2 - 2,9 - 5,3 - 6,2	5,3
Décapitation + huile.....	0,3 - 0,7 - 0,2 - 0,4	0,4
Décapitation	0,23 - 0,35 - 0,4	0,3
O = témoins		5,4

(6) Nous remercions vivement le Laboratoire de l'Endopancrine qui nous a aimablement fourni cette hormone « Cortrophine ».

B) RÉSULTATS.

Les résultats sont consignés dans le tableau VI, qui donne les valeurs individuelles des dosages pour les décapités, et la valeur moyenne de 10 dosages pour les témoins entiers.

Les 8 décapités qui ont reçu de l'A.C.T.H. ont, dans l'ensemble, un foie notablement chargé en glycogène (moyenne 5,3 p. 100). Certains semblent même exceptionnellement riches en glycogène hépatique (p. ex. 7 p. 100) pour des embryons de 20 j.

Les 4 décapités qui ont reçu de l'huile et les 3 décapités « témoins » ne diffèrent pas de ceux qui figurent dans le tableau III et ne sont pas chargés.

Enfin, les 10 témoins entiers ont des foies normalement chargés pour le stade considéré.

C) DISCUSSION.

Il est évident que l'A.C.T.H. administrée directement à l'embryon décapité rétablit une évolution normale du glycogène hépatique. Il semble même que, dans les cas les plus favorables, on puisse, à 20 jours, trouver des teneurs plus fortes que celles fournies par les témoins, comme si la mise en charge du foie avait été accélérée. Ce point ne saurait toutefois être considéré comme certain.

Il faut remarquer que l'A.C.T.H. fut administrée uniquement à l'embryon et non à la mère. Nous considérons, en effet, comme problématique le passage de cette hormone à travers le placenta : ce point sera discuté ultérieurement.

Il est à peu près certain que l'A.C.T.H. a agi sur le glycogène hépatique non directement, mais par l'intermédiaire des surrénales de l'embryon. En effet, chez l'adulte, on n'a jamais, semble-t-il, décrit d'action directe de cette hormone sur le glycogène (cf. LONG, 1937). Par ailleurs, les surrénales des décapités traités ont réagi d'une façon frappante : elles sont aussi grosses ou plus grosses que celles des embryons entiers, et manifestement congestives ; or, chez les décapités non traités, leur taille est très réduite et leur couleur pâle. Enfin, comme il sera démontré dans la 2^e partie de ce travail, la surrélanectomie de l'embryon empêche le dépôt du glycogène hépatique : or, il est légitime de penser que les embryons surrélanectomisés sécrètent des quantités accrues d'A.C.T.H. et cependant leur foie n'accumule pas pour autant des quantités notables de glycogène.

* * *

CONCLUSION.

Le tableau VII groupe les principaux résultats obtenus chez le Rat au cours des expériences de décapitation *in utero*. Ces résultats convergent pour attribuer aux corticostéroïdes (foetaux et maternels) un rôle dans le contrôle de la charge du foie en glycogène.

Pour avoir une certitude absolue sur le rôle des surrénales foetales, le plus simple était de pratiquer leur ablation. La technique de surrélanectomie

in utero et les résultats obtenus par cette opération sont rapportés dans un 2^e mémoire (JACQUOT, 1959) : on trouvera en fin de ce 2^e mémoire une discussion de l'ensemble des résultats obtenus.

TABLEAU VII. — Teneurs moyennes du foie fœtal en glycogène dans les diverses conditions expérimentales envisagées dans la 1^{re} Partie (En *, 2 valeurs individuelles).

	20 jours		21 jours	
	Décapités (à 18 j)	Témoins	Décapités (à 16, 17, 18 ou 19 j)	Témoins
Mères témoins.....		5,5		6,9
Décapitation <i>in utero</i>	2,6	4,7	16-17 j — 3,7 18 j — 4,3 19 j — 5,8	7,3
Décapitation <i>in utero</i> + jeûne			18 j — 3,5	7,1
Décapitation <i>in utero</i> + surrénalectomie ma- ternelle	0,3	5,4	17 j — 0,8 18 j — 1 19 j — 3,4	7,2
Décapitation + surréna- lectomie maternelle + cortisone au décapité	* 5,95 et 6,15	5,2	18 j — 6,2	7,2
Décapitation + surréna- lectomie maternelle + cortisone à la mère			18 j — 4,8	7,2
Décapitation + surréna- lectomie maternelle + A.C.T.H. au décapité	5,3	5,4		

RÉSUMÉ

Chez l'embryon de Rat, la teneur du foie en glycogène s'accroît au cours de la gestation et passe d'environ 0,3 p. 100 à 17 jours *post coitum* à environ 7 p. 100 à 21 jours p. c. Cet accroissement est particulièrement marqué entre 19 et 20 jours p. c. (Durée de la gestation : 22 jours).

Dans le but de rechercher si l'évolution particulière de la teneur du foie en glycogène est éventuellement sous contrôle hormonal, on a pratiqué l'ablation *in utero* de deux glandes endocrines fœtales : l'hypophyse et la surrénale.

L'ablation de l'hypophyse est réalisée en décapitant les fœtus *in utero* selon la technique de Jost.

Les résultats obtenus diffèrent selon que la décapitation est faite avant ou à 19 j d'une part, et selon que la ratte est, ou non, surrénalectomisée d'autre part.

A) INFLUENCE DU STADE DE LA DÉCAPITATION SUR LA CHARGE EN GLYCOGÈNE HÉPATIQUE DES EMBRYONS DÉCAPITÉS.

Chez les mères normales et chez les mères surrénalectomisées, les embryons décapités accumulent moins de glycogène hépatique que les embryons témoins entiers ; mais la décapitation a une action beaucoup plus forte si elle est pratiquée avant 19 jours que si elle est pratiquée à 19 jours. On en conclut que la présence de l'hypophyse est nécessaire jusque vers 19 j à l'établissement ultérieur d'une charge normale en glycogène hépatique ; après cette date, cette présence est moins importante.

B) INFLUENCE DE LA SURRÉNALECTOMIE MATERNELLE.

Chez des rattes surrénalectomisées, les embryons décapités précocement (avant 19 j) n'accumulent pas de quantités croissantes de glycogène dans leur foie : le taux de glycogène reste semblable à ce qu'il était au moment de la décapitation. Par contre, chez des rattes non surrénalectomisées, les embryons décapités, même précocement, ont dans leur foie des taux de glycogène qui, bien qu'inférieurs à ceux des embryons témoins, vont en croissant. Après avoir éliminé la possibilité d'intervention de facteurs métaboliques (tels que des différences de glycémie entre les 2 catégories de rattes), on a attribué à la présence et à l'absence des corticostéroïdes maternels eux-mêmes, les différences observées au niveau du foie fœtal des décapités précoces. Selon cette hypothèse, les corticostéroïdes maternels peuvent traverser le placenta et agir sur la fonction glycogénique du foie fœtal ; par ailleurs, l'action de l'hypophysectomie du fœtus sur la fonction glycogénique du foie serait indirecte et traduirait l'absence de fonctionnement des surrénales fœtales non stimulées.

Les expériences suivantes furent réalisées pour vérifier ces deux hypothèses.

a) Si l'on injecte de la cortisone à une ratte surrénalectomisée, les décapités qu'elle porte accumulent du glycogène hépatique au même rythme que si leur mère était normale. Par ailleurs, la cortisone, administrée directement à l'embryon décapité, assure à cet embryon, même chez une ratte surrénalectomisée, un stock de glycogène hépatique égal à celui des embryons entiers. Ces 2 expériences montrent que la cortisone est active sur la fonction glycogénique du foie fœtal et qu'elle peut traverser le placenta.

b) Si on injecte de l'A.C.T.H. à un embryon décapité, il se comporte comme un embryon entier et sa charge en glycogène hépatique est normale : les surrénales fœtales sont donc capables de sécréter, sous contrôle hypophysaire, des hormones actives.

Les résultats des expériences de surrénalectomie du fœtus *in utero* seront exposés dans un prochain mémoire (JACQUOT, 1959).

*
* * *

SUMMARY

In the rat embryo, the amount of liver glycogen increases from 0,3 p. 100 at 17 days of gestation to 7 p. 100 at 21 days. In order to determine whether this storage is under hormonal control, two fetal glands were excised *in utero* : hypophysis by decapitation (cf. Jost) and adrenals.

Results thus obtained differed, depending upon whether decapitation had been performed before or after the 19th day of gestation and, on the other hand, if the mother had been previously adrenalectomized or not.

1° On normal as well as adrenalectomized mothers, the headless embryos store less glycogen than the controls ; however, the decapitation has a much stronger influence on the storage if performed before the 19th day than after. Hence, the hypophysis is necessary until about the 19th day, for a later normal storing up of liver glycogen ; after this date, its presence is less important ;

2° The adrenal corticosteroids (maternal and fetal) are also an important agent of this control. Complementary experiments (giving cortison and A.C.T.H. to the embryo or to the mother) have shown that :

a) The presence of corticosteroids is necessary for a normal later storage of glycogen by the fetal liver.

b) The fetal adrenals secrete towards the end of gestation under hypophyseal control.

c) The maternal corticosteroids can cross the placenta and act upon the fetus.

The experiments on adrenalectomy of the fetus *in utero* will be presented in a later paper.

BIBLIOGRAPHIE

- AGID, R. (1953). Sur les variations des différentes formes de glucides hépatiques chez le Lapin. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **237**, 1777-1779.
- ALEXANDER, D. P., ANDREWS, R. D., HUGGETT, A. St. G., NIXON, D. A., WIDDAS, W. F. (1955). Placental transfer of sugars in the sheep with radioactive sugar. *J. Physiol., London*, **129**, 352-366.
- ALEXANDER, D. P., NIXON, D. A., WIDDAS, W. F., WOHLZOGEN, F. X. (1955). Changes in composition of fetal fluids of the sheep during gestation. *J. Physiol., London*, **129**, 66 P.
- ARON, M. (1920 a). Sur l'histogénèse des îlots de LANGERHANS chez certains Mammifères. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **83**, 631-634.
- ARON, M. (1920 b). Sur le développement des îlots de LANGERHANS dans le pancréas embryonnaire. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **83**, 1445-1448.
- ARON, M. (1920 c). De la concomitance entre l'apparition des îlots de LANGERHANS fonctionnels chez l'embryon et l'établissement de la fonction glycogénique du foie. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **83**, 1448-1450.
- ARON, M. (1924). Le fonctionnement du pancréas et la régulation glycémique chez l'embryon des Mammifères. Indications fournies par leur étude au point de vue du fonctionnement du pancréas et de la régulation glycémique chez l'adulte. *Arch. int. Physiol.*, **22**, 273-298.

- ARON, M. (1931). Recherches histophysiologiques sur le fonctionnement et les corrélations des glandes endocrines embryonnaires chez les Vertébrés. *Bull. biol. France et Belgique*, **65**, n° 4, 438-521.
- ARON, M., ARON, C. (1950). *Éléments d'Endocrinologie physiologique*. Masson et C^{ie}, éd., Paris.
- BACON, J. S. D., BELL, D. J. (1948). Fructose and glucose in the blood of the fetal sheep. *Biochem. J.*, **42**, n° 3, 397-405.
- BEAUMONT, A. (1954). L'apparition du glycogène chez les larves de Batraciens anoures. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **148**, 29-31.
- BEAUMONT, A. (1955). Cortex surrénal et glycogène hépatique chez les larves de Batraciens anoures. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **149**, 1734-1736.
- BEAUMONT, A. (1956). Sur la culture *in vitro* de foie larvaire d'Amphibien : apparition du glycogène en milieu synthétique. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **243**, 676-677.
- BEAUMONT, A. (1957). Apparition de glycogène en culture *in vitro* de foie larvaire d'Amphibien. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **245**, 1084-1087.
- BEAUMONT, A. (1958). *Étude expérimentale de l'apparition du glycogène hépatique chez les larves d'Amphibiens anoures*. Thèse Sciences, Paris.
- BELLEC, A. (1957) (paru en 1958). Apparition du glycogène en culture *in vitro* de foie larvaire de Pleurodèle. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **151**, 1353-1355.
- BELLEC, A. (1958). Contribution à l'étude expérimentale de l'apparition du glycogène, hépatique chez Pleurodeles Watlil. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* (sous presse).
- BERNARD, Claude (1854-1855). *Leçons de Physiologie expérimentale*.
- BERNARD, Claude (1859 a). Sur une nouvelle fonction du placenta. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **48**, 77-86, ou : *J. Physiol. Homme et Animaux*, **2**, 31-41.
- BERNARD, Claude (1859 b). De la matière glycogène considérée comme condition de développement de certains tissus, chez le fœtus, avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **48**, 673-684, ou : *J. Physiol. Homme et Animaux*, **2**, 326-337.
- BERNARD, Claude (1873). Discussion dans *C. R. Soc. Biol., Paris*, **5**, p. 128.
- BLOCH, F., BENIRSCHKE, K., ROSEMBERG, E. (1956). C 19 Steroids, 17-hydroxycorticosterone and a sodium retaining factor in human fetal adrenal glands. *Endocrinology*, **58**, 626-633.
- BLOOM, W. L., LEWIS, G. T., SCHUMPERT, M. Z., TSUNG-MEN SHEN (1951). Glycogen fractions of liver and muscle. *J. biol., Chem.*, **188**, 631-636.
- BRITTON, S. W. (1930). Maternal and fetal blood sugar under various experimental conditions. *Amer. J. Physiol.*, **95**, 178-185.
- BRITTON, S. W., SILVETTE, H. (1931). Some effects of cortico-adrenal extracts and other substances on adrenalectomized animals. *Amer. J. Physiol.*, **99**, 15-32.
- CARLSON, A. J., DRENNAN, F. M. (1911). *Amer. J. Physiol.*, **28**, 391.
- CHINARD, F. P., DANESINO, V., HARTMANN, W. L., HUGGETT, A. St G., PAUL, W., REYNOLDS, S. R. M. (1956). The transmission of hexoses across the placenta in the human and the rhesus monkey. *J. Physiol., London*, **132**, 289-303.
- COHEN, A. (1955). Répartition des lipides dans le cortex surrénal d'embryons de Rat décapités. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.*, **44**, 265-276.
- COLE, S. W., HITCHCOCK, M. W. S. (1949). Fructose in the sheep fœtus. *J. Physiol., London*, **108**, 117-126.
- COREY, E. L. (1935 a). Growth and glycogen content of the fetal liver and placenta. *Amer. J. Physiol.*, **112**, 263-267.
- COREY, E. L. (1935 b). Fetal carbohydrate metabolism following adrenalectomy, insulin and glucose experiments on the mother. *Amer. J. Physiol.*, **113**, 450-454.
- COURRIER, R., COLONGE, A., BACLESSE, M. (1951). Action de la cortisone administrée à la mère sur la surrénale du fœtus de Rat. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **233**, 333-336.
- DALTON, A. J. (1937). The functional differentiation of the hepatic cells of the chick embryo. *Anat. Rec.*, **68**, 393-409.
- DALTON, A. J., HANZAL, R. F. (1940). Carbohydrate metabolism of the chick embryo. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **45**, 278-281.
- DAVIES, J. (1955). Permeability of the rabbit placenta to glucose and fructose. *Amer. J. Physiol.*, **181**, 532-538.
- DAVIES, J., LACY, P. E. (1957). Observations on the failure of insulin to pass from the fetus to the mother in the rabbit. *Amer. J. Obstet. Gynaec.*, **74**, 514-517.
- DAVIS, M. E., PLOTZ, E. J. (1954). The effects of cortisone acetate on intact and adrenalectomized rats during pregnancy. *Endocrinology*, **54**, 384-395.
- DOLJANSKI, L. (1930). Le glycogène dans les cultures de foie. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **105**, 504-506.
- DUBOIS, A. M., DUCOMMUN, S. (1955). Développement et teneur en glycogène du placenta de Cobaye. *Rev. suisse Zool.*, **62**, fasc. suppl. 118-138.

- DUCOMMUN, S. R. (1950). *L'évolution de la graisse et du glycogène hépatiques chez la femelle gravide et l'embryon de Cobaye*. Thèse de médecine. Genève, et (1951). *Acta anat.*, **12**, 286-315.
- DUMM, M. E. (1943). Histochemical studies of the liver of the rat during embryonic development. *J. cell. comp. Physiol.*, **21**, 27-39.
- EUFINGER, H. (1932). Die Glykoregulation der Plazenta im Verlaufe der Schwangerschaft. *Mschf. Geb. und Gynäk.*, **92**, 272-283.
- FONTES, G., ARON, M. (1929). Mode d'action qualitative et quantitative de la thyroxine synthétique. Son influence sur la métamorphose des larves d'Anoures. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **102**, 679-82.
- FOOTE, C. L. (1955). Studies on thyroid glands, adrenal glands, and reproductive system of acephalic hamster fetuses. *Illinois Acad. Sci. Trans.*, **47**, 173-183.
- GOODWIN, R. F. W. (1952). Fetal fructose in various mammals. *Nature*, **170**, n° 4331, 750.
- GOODWIN, R. F. W. (1954). Blood-sugar in fetal and neonatal mammals. *Nature*, **173**, 777-78.
- GUILIN-SHEDRINA, A. (1936). Fonction glycogénique du foie chez l'embryon de poulet. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **121**, 144-146.
- HAGERMAN, D. D., VILLEE, C. A. (1952). The transport of fructose by human placenta. *J. clin. Invest.*, **31**, 911-913.
- HANAN, E. B. (1925). Experimental hypoglycemia and hyperglycemia in the chick embryo. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **22**, 501-504.
- HANAN, E. B. (1928). Effect of thyroxin on growth rate and carbon dioxide production of chick embryo. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, **25**, 422-425.
- HARD, W. L., REYNOLDS, O. E., WINBURY, Y. M. (1944). Carbohydrate, fat and moisture relationships in the pregnant, fetal and newborn guinea pig. *J. exp. Zool.*, **96**, 189-199.
- HOUSSAY, B. A. (1945). The influence of adrenal insufficiency during pregnancy on the mother and the offspring. *Rev. Soc. argent. Biol.*, **21**, 306-308.
- HUGGETT, A. St. G., (1929). Maternal control of placental glycogen. *J. Physiol., London*, **67**, 360-371.
- HUGGETT, A. St. G. (1955). Growth, pregnancy and carbohydrate metabolism. *Amer. J. Obstet. Gynaec.*, **69**, 1103-1126.
- HUGGETT, A. St. G., WARREN, F. L., WINTERTON, V. N. (1949). Origin and site of formation of fructose in the fetal sheep. *Nature*, **164**, 271.
- HUGGETT, A. St. G., WARREN, F. L., WARREN, N. V. (1951). The origin of the blood fructose of the fetal sheep. *J. Physiol., London*, **113**, 258-275.
- HUGGETT, A. St. G., MORISSON, S. D. (1955). Placental glycogen in the rabbit. *J. Physiol., London*, **129**, 68 P.
- INGLE, D. J., FISHER, G. T. (1938). Effect of adrenalectomy during gestation on the size of adrenal glands of newborn rats. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, **39**, 149-150.
- JACQUOT, R. (1955). Recherches sur le contrôle hormonal du glycogène hépatique chez le fœtus de Rat. *J. Physiol., Paris*, **47**, 857-866.
- JACQUOT, R. (1956). Surrénale et fonction glycogénique du foie chez l'embryon de Rat. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **150**, 2137-2140.
- JACQUOT, R. (1958). Glycémies maternelles et fœtales chez la Ratte gravide dans diverses conditions expérimentales et leurs rapports avec le glycogène hépatique fœtal. *J. Physiol., Paris*, **50**, 331-334.
- JACQUOT, R. (1959). *J. Physiol., Paris*, **51**, sous presse.
- JENKINS, F. A. (1955). Liver glycogen storage in the chick embryo and its relation to the glycogen body. *The Wasmann J. of Biol.*, **13**, 9-35.
- JOST, A. (1947 a). Expériences de décapitation de l'embryon de Lapin. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **225**, 322-324.
- JOST, A. (1947 b). The age factor in the castration of male rabbit fetuses. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, **66**, 302-303.
- JOST, A. (1947 c). Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin. *Arch. Anat. micr.*, **36**, 151-200 et 242-315.
- JOST, A. (1948). Influence de la décapitation sur le développement du tractus génital et de surrénales de l'embryon de Lapin. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **142**, 273-275.
- JOST, A. (1950). Recherches sur les corrélations endocrines dans le développement fœtal. *Bull. Soc. fribourgeoise Sc. Nat.*, **40**, 130-140.
- JOST, A. (1951). La physiologie de l'hypophyse fœtale. *Biol. med.*, **40**, 205-229.
- JOST, A. (1953). Problems of fetal endocrinology ; the gonadal and hypophyseal hormones. *Recent Progress in Hormone Research*, **8**, 379-418.
- JOST, A. (1954). Hormonal factors in the development of the fetus. *Cold Spr. Harb. Sym. quant. Biol.*, **19**, 167-180.

- JOST, A. (1955). The age factor in some prenatal events. *Ciba Found. Coll. on Ageing*.
- JOST, A. (1956). The secretory activities of foetal endocrine glands and their effect upon target organs. In *Josiah Macy Foundation, Third conference on gestation*. Princeton.
- JOST, A. (1958 a). Le rôle des glandes endocrines dans le développement de l'embryon. *Rapport au Congrès International de Zoologie*.
- JOST, A. (1958 b). Importance de l'âge dans quelques problèmes d'endocrinologie fœtale. *Rev. Pathol. générale. Physiol. clinique*, **695**, 283-288.
- JOST, A., HATEY, J. (1949). Influence de la décapitation sur la teneur en glycogène du foie du fœtus de Lapin. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **143**, 146-147.
- JOST, A., JACQUOT, R. (1954). Recherches sur le contrôle hormonal de la charge en glycogène du foie fœtal du Lapin et du Rat. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **239**, 98-100.
- JOST, A., JACQUOT, R. (1955). Recherches sur les facteurs endocriniens de la charge en glycogène du foie fœtal chez le Lapin (avec quelques indications sur le glycogène placentaire). *Ann. Endocrinol.*, **16**, 849-872.
- JOST, A., JACQUOT, R., COHEN, A. (1955). Sur les interrelations entre les hormones corticostyrénaliennes maternelles et la surrénale du fœtus de Rat. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **149**, 1319-1322.
- JOST, A., PICON, L. O. (1957). Hormonal factors in the growth of the foetus. *XI th Symp. Soc. exp. Biol. The biological action of growth substances*, 228-234. Cambridge Un. Press.
- JOST, A., POLICARD, A. (1948). Contribution expérimentale à l'étude du développement prénatal du poumon chez le Lapin. *Arch. Anat. micros.*, **37**, 323-332.
- KESZLER, R. (1930). Glycogengehalt von Plazenta und fötaler Leber bei künstlicher Hyperglykämie. *Ztsch. Gebirsh Gynäk.*, **98**, 487-495.
- KLOOS, K., STAEMMLER, H. J. (1953). Zur Morphologie und Pathophysiologie der Nebennierenrinde von Feten und Neugeborenen (Ein Beitrag zum Problem der diaplazentaren Regulation des interrenal Systems). *Virchows Arch.*, **324**, 285-306.
- KONIGSBERG, I. R. (1954). The effects of early pituitary removal by « decapitation » on carbohydrate metabolism in the chick embryo. *J. exp. Zool.*, **125**, 151-169.
- LEJBSON, L. G. (1950). Le taux de glycogène dans le foie des embryons de Poulet au cours de l'incubation (en Russe). *Fiziol. Zh. S.S.S.R.*, **36**, n° 2, 191-202.
- LEJBSON, L. G. (1951). Influence de l'insuline sur la teneur en glycogène du foie chez l'embryon de Poulet (en Russe). *Fiziol. Zh. S.S.S.R.*, **37**, n° 3, 343-348.
- LIÈVRE, F. (1957). Contribution à l'histogénèse du pancréas endocrine chez l'embryon de Poulet. *Arch. Anat. microsc.*, **46**, 61-80.
- LOCHHEAD, J., CRAMER, W. (1908). The glyco-genic changes in the placenta and the fetus of the pregnant rabbit. A contribution to chemistry of growth. *Proc. roy. Soc., B*, **80**, 263-284.
- LONG, C. N. H. (1937). Studies on the « diabetogenic » action of the anterior pituitary. *Cold Sp. Harb. Symp. quant. Biol.*, **5**, 344-356.
- LOURAU, M., MEYER, F. (1958). Recherches sur le lyoglycogène et le desmoglycogène du foie de Rat. Incorporation du C14 fourni par du glucose donné *per os*. *J. Physiol., Paris*, **50**, 5-17.
- MEYER, F., LOURAU, M. (1956). Préparation et purification du lyo et du desmoglycogène à partir du foie de Rat. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **242**, 1367-1369.
- MOOG, F., FORD, E. (1957). Influence of exogenous A.C.T.H. on body weight, adrenal growth, duodenal phosphatase and liver glycogen in the chick embryo. *Anat. Rec.*, **128**, 592.
- MORRIS, W. A. (1917). The obstetrical significance of the bloodsugar with special reference to the placental interchange. *John Hopkin's Hosp. Bull.*, **28**, 140-146.
- PASSMORE, R., SCHLOSSMANN, H. (1938). The effect of large doses of insulin on the fetal sheep and goat. *J. Physiol., London*, **92**, 459-466.
- PFLÜGER, E. (1903). Ueber den Glycogengehalt der fötalen Leber. *Arch. ges. Physiol.*, **95**, 19-22.
- POTVIN, R., ARON, M. (1927). Recherches sur l'évolution embryonnaire des îlots pancréatiques endocrines chez le Poulet. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **96**, 267-269.
- RAYNAUD, A., FRILLEY, M. (1947). Destruction du cerveau des embryons de Souris au 13^e jour de la gestation par irradiation au moyen des rayons X. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **141**, 658-662.
- RAYNAUD, A., FRILLEY, M. (1950). Développement intra-utérin des embryons de Souris dont les ébauches de l'hypophyse ont été détruites au moyen des rayons X au 13^e jour de la gestation II. Développement des capsules surrénales. *C. R. Acad. Sci.*, **230**, 331-333.
- ROSS, L., GOLDSMITH, E. D. (1955). Histochemical studies of effects of cortisone on fetal and newborn rats. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **90**, 50-55.

- RUNGE, H., HARTMANN, H. (1929). Untersuchungen über die Durchlässigkeit der menschlichen Plazenta für Glukose. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, **96**, 324-331.
- SAKE, A. (1928). Untersuchungen über den Glycogengehalt der Leber. III. Mitteilung. *Z. Kinderheilk.*, **45**, 93-104.
- SAMES, G. L., LEATHIEM, J. H. (1952). Influence of adrenal steroids on chick embryo. *Anal. Rec.*, **113**, 568.
- SCHLOSSMANN, H. (1931). Beiträge zur Biologie der Plazenta : III. Mitteilung : ist die Plazenta für Insulin durchlässig ? *Arch. exp. Path. Pharmac.*, **159**, 213-222.
- SCHLOSSMANN, H. (1938). The carbohydrate metabolism of the fetal dog under influence of insuline. *J. Physiol., London*, **92**, 219-227.
- SLOSSE, A. (1927). *C. R. Soc. Biol., Paris*, **97**, 1810-1812.
- SNYDER, F. F., HOSKINS, F. M. (1928). The role of the placenta in the carbohydrate metabolism of the foetus. *Anal. Rec.*, **38**, 28.
- STAEMMLER, H. J. (1953). Untersuchungen über die Funktion der fetalen und Neugeborenen-Nebennierenrinde. *Arch. Gynak.*, **182**, 521-528.
- STIEVE, H., KAPS, U. (1937). Fett und Glycogen in der Leber von Nagerkeimlingen und Jungtieren. *Z. mikroanal. Forsch.*, **42**, 499-508.
- STOTSENBURG, J. M. (1915). The growth of the fetus of the albino rat from the thirteenth to the twenty-second day of gestation. *Anal. Rec.*, **9**, 667-682.
- STUART, H. A., HIGGINS, G. M. (1935). Rythmic changes in fetal liver after feeding. *Amer. J. Physiol.*, **111**, 590-595.
- SZENDI, B. (1934). Ueber Menge, Verteilung und Bedeutung des Plazenta-Glykogens in der verschiedenen Phasen der Schwangerschaft. *Arch. Gynäk.*, **158**, 409-425.
- SZENDI, B. (1936). Intra-uterine Funktion der Lunge und Leber des Fœtus. *Arch. Gynäk.*, **162**, 27-41.
- TRAINA, G. (1933). Sul quantitativo di glicogeno della placenta e' del fegato fetale in casi normali ed in casi patologici. *Arch. obstetr. Ginecol.*, **40**, 577-578.
- VLADIMIROFF, G. E. (1931). The effect of some factors upon the blood sugar of embryo chick. *J. Physiol., London*, **72**, 411-424.
- WALAAS, E., WALAAS, O. (1944). Studies on the compensatory hypertrophy of the fetal adrenal glands in the albino rat, produced by adrenalectomy during pregnancy. *Acta path. microb. Scand.*, **21**, 640-672.
- WALKER, D. G., WARREN, F. L. (1955). The permeability of goat placenta to sugars. *Bioch. J.*, **61**, XIV-XV.
- WELLS, L. J. (1949). Microscopical studies of adrenals of fetuses deprived of the hypophysis and given adrenocorticotrophin. *Anal. Rec.*, **103**, 563-564.
- WIDDAS, W. F. (1952). Inability of diffusion to account for placental glucose transfer in the sheep and consideration of the kinetics of a possible carrier transfer. *J. Physiol., London*, **118**, 23-39.
- WILLIAMSON, M. B. (1948). Growth of the liver in fetal rats. *Growth*, **12**, 145-147.
- WILLIER, B. H. (1924). The endocrine glands in the development of the chick. I. Effect of thyroid grafts. *Amer. J. Anat.*, **33**, 67-103.
- ZORN, C. M., DALTON, A. J. (1937). A chemical study of the blood of developing chick. *Amer. J. Physiol.*, **119**, 627-634.

RECHERCHES SUR LE CONTROLE ENDOCRINIEN DE L'ACCUMULATION DE GLYCOGENE DANS LE FOIE CHEZ LE FŒTUS DE RAT *

DEUXIÈME PARTIE (1).

EXPÉRIENCES DE SURRÉNALECTOMIE DU FŒTUS *IN UTERO*

PAR

R. JACQUOT

(Laboratoire de Physiologie comparée de la Faculté des Sciences de Paris.)

Dans un premier mémoire, nous avons exposé les effets de l'hypophysectomie de l'embryon *in utero* sur la teneur du foie fœtal en glycogène, chez le Rat. Les résultats obtenus indiquent que le dépôt du glycogène hépatique est sous contrôle endocrine : l'hypophyse et la surrénale fœtales sont des facteurs importants de ce contrôle. Pour obtenir davantage de précisions sur le rôle des surrénales fœtales, nous avons pratiqué leur ablation *in utero* : le présent mémoire est consacré à la description de ces expériences et de leurs résultats.

I. — INTRODUCTION.

Trois auteurs ont relaté en détail des expériences réussies de surrénalectomie d'embryons chez les Mammifères : C. E. TOBIN (1939), L. J. WELLS (1946), L. J. WELLS et R. L. KITCHELL depuis 1950.

Toutes les expériences ont été faites sur le Rat et, à notre connaissance, il n'y a pas d'autre travail semblable.

C. E. TOBIN (1939) élimine les surrénales par cautérisation. Il étudie tout d'abord quels repères anatomiques il faut utiliser pour déterminer, de l'extérieur de l'utérus, l'emplacement où se trouvent les surrénales fœtales. Il introduit alors, à travers l'utérus et la paroi dorso-latérale de l'embryon, la

*Reçu le 3 février 1959.

(1) Ce travail fait suite à une publication précédente (JACQUOT, 1959).

fine pointe d'un électrocautère jusqu'à la profondeur supposée où se trouve une surrénale et fait passer le courant électrique de façon à détruire la région envisagée. Même opération est répétée pour l'autre surrénale. Au début, TOBIN s'adressait à des embryons de 15-16 jours. Devant la constance de la mort des fœtus opérés, il expérimenta finalement sur des embryons âgés de 17 jours ou plus. Sur 402 embryons soumis à l'expérimentation, 160 survivent et 3 ont les surrénales complètement détruites (vérification histologique) ; 35 présentent une atteinte nette des surrénales ou de l'aire surrénalienne. TOBIN affirme que les embryons opérés ont un poids normal. Il observe chez eux une hyperémie, qui ne se manifeste pas si on cautérise d'autres territoires que le territoire surrénalien, et qui est d'autant plus intense que le reste surrénalien est plus petit. L'hypophyse des embryons cautérisés montre une diminution du nombre des cellules acidophiles et une dégranulation des cellules basophiles ; corrélativement, la proportion des cellules chromophobes est accrue. Dans la thyroïde, d'après TOBIN, il y a un accroissement du contenu colloïde proportionnel à la quantité de surrénale détruite. Le thymus montre une différenciation cortico-médullaire plus marquée que chez les témoins et un nombre accru de cellules réticulaires. Le poids des parathyroïdes est augmenté proportionnellement à la quantité du tissu surrénalien détruit, sans modifications histologiques appréciables. Enfin, TOBIN ne note aucune modification de la sphère génitale (gonades et tractus).

La technique utilisée par TOBIN ne semble pas apporter toute satisfaction. D'une part, en effet, le rendement en est assez faible, ce qui est normal puisqu'on opère sans voir réellement l'organe à détruire. D'autre part, le moyen même utilisé pour éliminer la surrénale est susceptible de surajouter aux effets éventuels de l'absence de cette glande ceux d'une brûlure étendue dans une région où rein, foie, pancréas et tube digestif peuvent être facilement lésés. Aussi, la méthode de WELLS et KITCHELL semble-t-elle bien préférable.

A partir de 1950, R. L. KITCHELL et L. J. WELLS, continuant les recherches de WELLS (1946, 1948, 1949) sur les corrélations hypophyse-surrénales chez le fœtus de Rat, réalisent une série de surrénalectomies uni et bilatérales. La technique utilisée est celle que WELLS avait mise au point pour réaliser diverses interventions sur l'embryon (telles que décapitation, surrénalectomie et castration). Elle s'applique généralement à des embryons au 20^e jour de gestation et consiste, dans un premier temps, à sortir le fœtus hors de l'utérus sans léser le cordon ombilical ni l'insertion placentaire. Sur l'embryon ainsi libéré, on pratique l'ablation chirurgicale à la pince fine, sous loupe binoculaire, de la ou des 2 surrénale(s), d'une façon analogue à celle mise en œuvre chez l'adulte. L'embryon, dont les plaies sont suturées, est laissé, pour le reste de la gestation, dans la cavité abdominale de la mère. Il semble que le fait même d'extérioriser l'embryon puisse entraîner une certaine mortalité chez les fœtus, indépendamment de toute intervention ultérieure, et qu'il soit susceptible de rendre très aléatoires les interventions sur les stades précédant 19 jours + quelques heures.

Les conclusions que KITCHELL (1950, 1951) et KITCHELL et WELLS (1952, *a* et *b*) tirent de l'étude des embryons surrénalectomisés, sont importantes : la surrénalectomie unilatérale conduit à l'hypertrophie de la surrénale res-

tante, phénomène tout à fait analogue à l'hypertrophie compensatrice connue chez l'adulte ; cette hypertrophie peut être prévenue par l'administration de cortisone aux embryons opérés (2).

Ces constatations confirment la réalité des corrélations hypophyse-surrénales chez l'embryon de Rat en fin de gestation. Elles entrent dans le cadre d'une série de travaux expérimentaux sur les Mammifères suggérant la même conclusion et dont il nous semble nécessaire de donner ici une analyse après les avoir cités fréquemment dans la 1^{re} Partie. On trouvera, par ailleurs, dans une publication de A. JOST (1957) une mise au point de cette question.

Avant les recherches de KITCHELL, qui en sont la conséquence logique, les expériences d'hypophysectomie du fœtus avaient apporté une première démonstration de la fonction corticostimulante de l'hypophyse fœtale. Chez l'embryon de Souris, RAYNAUD et FRILLEY (1947, 1950) détruisent totalement, ou subtotale-ment l'hypophyse par les rayons X et constatent que les surrénales restent très petites et que leur structure histologique ne se différencie pas normalement. Le même résultat est obtenu, par décapitation du fœtus, chez le Rat (WELLS, 1948, 1949 ; JOST, 1951 ; COHEN, 1955) et le Lapin (JOST, 1948). Par ailleurs, la corticostimuline (A.C.T.H.) injectée à l'embryon décapité restaure les surrénales (WELLS, 1949 ; JOST, 1951 ; COHEN, 1958).

D'autres observations plaident en faveur de l'existence de corrélations hypophyse-surrénales chez le fœtus. Chez le Rat, la surrénalectomie de la mère entraîne l'hypertrophie des surrénales fœtales (INGLE et FISHER, 1938 ; WALAAS et WALAAS, 1944 ; B. A. HOUSSAY, 1945) ; par contre, les surrénales fœtales sont atrophiées si on injecte à la ratte normale de fortes doses de cortisone (COURRIER et collaborateurs 1951 ; DAVIS et PLOTZ, 1954). On est tenté d'admettre que le placenta de Rat est perméable aux corticoïdes maternels et que les variations du taux de ces corps dans l'embryon sont responsables, en agissant par l'intermédiaire de l'hypophyse fœtale, de l'hypertrophie ou de l'atrophie des surrénales fœtales dans les deux types d'expériences considérés.

Effectivement, les résultats suivants appuient une telle explication :

1^o La cortisone, administrée directement à l'embryon, réduit ses surrénales, même si la mère est surrénalectomisée (JOST, JACQUOT et COHEN, 1955 ; YAKAITIS, 1955 ; YAKAITIS et WELLS, 1956).

2^o L'hypophysectomie du fœtus empêche l'hypertrophie de ses surrénales après surrénalectomie de la mère (JOST, JACQUOT et COHEN, 1955 ; CHRISTIANSON, 1956).

3^o La cortisone, administrée à la mère, agit sur le glycogène hépatique du fœtus, ce qui suggère son passage à travers le placenta. Ce passage a été démontré biochimiquement chez l'homme par MIGEON, PRYSTOWSKY, GRUMBACH et BYRON (1956).

Il faut signaler toutefois que KNOBIL et BRIGGS (1955) n'admettent pas

(2) Par ailleurs, la surrénalectomie uni- ou bilatérale n'affecte pas la sphère génitale.

l'interprétation présentée et attribuent à la corticotrophine maternelle l'hypertrophie des surrénales fœtales après surrénalectomie maternelle : JONES, LLOYD et WYATT (1953) signalent, en effet, qu'injecté à forte dose à la mère, l'A.C.T.H. peut agir sur les surrénales fœtales chez le Rat. On trouvera la discussion de ces faits dans JOST (1956, 1957) et PICON (1957).

En définitive, on peut admettre que chez l'embryon en fin de gestation, l'hypophyse et les surrénales sont interdépendantes, ce qui laisse supposer qu'elles sécrètent effectivement leurs hormones. S'il en est bien ainsi, et si, comme le laissent supposer les résultats obtenus dans la 1^{re} Partie, les corticoïdes agissent sur la fonction glycogénique du foie, la surrénalectomie de l'embryon doit permettre d'établir clairement la réalité de la sécrétion des surrénales par l'étude du foie, considéré comme leur effecteur.

TECHNIQUES

1. TECHNIQUE OPÉRATOIRE.

La technique utilisée se rapproche de celle de WELLS et de KITCHELL car elle consiste en l'ablation chirurgicale, à la pince, des surrénales fœtales. Elle en diffère toutefois en ce que les embryons ne sont pas sortis de l'utérus, mais opérés en place, ce qui permet de surrénalectomiser les embryons plus précocement. Il importe, en effet, de pouvoir intervenir avant la mise en charge du glycogène hépatique, donc avant 19 jours *post coïtum* (p. c.).

Les expériences portent sur des mères normales et sur des mères surrénalectomisées. Sous anesthésie à l'éther, on découvre l'utérus gravide. Par transparence, à travers la paroi utérine, on repère la région costo-lombaire de l'embryon à opérer : au besoin, on l'amène dans la position la plus favorable, du côté anti-mésométrial, de façon à ne pas léser l'aire d'implantation placentaire. On place alors au niveau voulu une série de points en cordon de bourse, comme pour la décapitation. On incise la paroi utérine à l'intérieur de la boucle ainsi réalisée et on ménage un orifice suffisant pour pouvoir opérer commodément l'embryon. A partir de ce moment, il faut éviter que les contractions utérines ou les mouvements propres du fœtus n'aient pour effet de déplacer celui-ci dans le sens longitudinal (ce qui amènerait l'une de ses extrémités en face de l'orifice et provoquerait son expulsion). Il faut donc maintenir l'embryon en place à travers l'utérus, sans le serrer, ce qui rend la main gauche inutilisable à d'autres usages. Le reste de l'opération nécessite l'emploi d'une loupe binoculaire.

Le corps de l'embryon, surtout à 18 jours p. c. et aux stades plus précoces, est très mou et la tension utérine en fait saillir au dehors les parties situées en regard de l'orifice pratiqué dans l'utérus. Après quelques essais, il a semblé que le plus commode, pour avoir accès au plan musculaire, était de décoller simplement à la pince la peau extrêmement molle de la région à opérer. Ceci fait, on voit facilement l'angle costo-lombaire et parfois, à travers le muscle, on distingue la surrénale. La pince utilisée est suffisamment fine et pointue pour être introduite, fermée, à travers le plan musculaire ; en relâchant alors ses deux branches, on a accès dans la cavité générale.

L'ablation de la surrénale à 18 jours p. c. ou avant est relativement malaisée. L'organe est petit, mou, et cependant fortement attaché à son pédicule ; pour en réaliser à coup sûr l'ablation totale, il faudrait pouvoir saisir aisément ce pédicule, comme on le fait chez l'adulte. Cette opération, simple en apparence, est rendue difficile parce que la tension utérine comprimant le corps de l'embryon tend à faire sortir par l'ouverture ménagée dans la paroi musculaire dorsale les viscères voisins (estomac et rate du côté gauche, foie du côté droit), qu'il faut alors contenir avec des petites boules de coton. La nécessité de pratiquer des ouvertures aussi réduites que possible et le fait de ne pouvoir utiliser que la

main droite pour opérer ont donc rendu difficile l'ablation à coup sûr de la totalité des surrénales. Il est certain que la technique décrite pourrait être éventuellement améliorée.

Une fois les 2 surrénales enlevées, on ne suture pas les plaies de l'embryon et on se contente de refermer l'utérus en serrant la boucle de fil mise en place au début. Cette façon de procéder a l'inconvénient d'entraîner parfois des hernies dorsales ultérieures, mais elle a l'avantage d'éviter deux sutures délicates et d'abréger d'autant la durée de l'agression.

Il est préférable de ne pas opérer trop d'embryons par portée (cf. les décapitations).

L'opération telle qu'elle vient d'être décrite est aisément réalisable sur des embryons âgés de 19 jours, plus délicate sur des embryons de 18 jours et difficile à 17 jours p. c. (Nous n'avons opéré qu'un petit nombre d'embryons de ce stade).

Les soins à donner aux mères sont les mêmes que dans les expériences de décapitation.

2. — SURVIE ET ASPECT DES EMBRYONS OPÉRÉS.

La surrénalectomie *in utero* a été pratiquée essentiellement sur des embryons âgés de 18 et 19 jours p. c., chez des mères normales et surrénalectomisées (3).

Le prélèvement a lieu 20 ou 21 jours p. c. Le taux de survie des embryons opérés est généralement bon, comparable à celui des décapités, à condition toutefois de prendre quelques précautions d'asepsie : les outils chirurgicaux qui seront utilisés pour opérer le fœtus lui-même doivent être stériles, sinon on provoque de nombreux cas de résorption ou d'infection des annexes.

Nous étudierons dans une annexe, en fin de mémoire, l'influence des divers types d'opérations sur le poids corporel des embryons. Notons cependant dès maintenant que les embryons soumis à surrénalectomie sont, dans l'ensemble, plus petits que les témoins de la même portée ; mais il arrive que leur taille soit égale ou supérieure à celle des témoins. C'est donc très vraisemblablement la réaction utérine qui est responsable des réductions de taille observées et non l'ablation des surrénales, d'autant plus qu'il n'y a aucune relation entre la quantité de tissus surrénaux enlevée et la réduction de taille. On peut penser que si l'opération était réalisée parfaitement, sans exciter l'utérus, la taille des embryons serait toujours normale. Ces conclusions rejoignent celles de TOBIN et KITCHELL.

L'aspect des opérés est essentiellement normal et ils peuvent respirer si on les prélève à 21 jours. Certains embryons, comme nous l'avons signalé, présentent des hernies viscérales dorsales plus ou moins importantes. Ils ne semblent cependant pas en avoir spécialement souffert : leur taille est normale et, en cas de surrénalectomie incomplète (cf. plus loin), leur glycogène hépatique également. Dans la majorité des cas, il n'y a aucune hernie, le plan musculaire est continu malgré l'absence de suture et la peau commence à recouvrir la zone atteinte en progressant depuis la périphérie.

Pour exposer les répercussions de l'opération sur le glycogène hépatique, il faut naturellement distinguer les cas de surrénalectomie complète de ceux de surrénalectomie incomplète. Dans ce dernier groupe, tous les intermédiaires existent entre un fragment minuscule, révélé au seul examen microscopique et une glande de taille à peu près normale, entre des « greffons » manifestement en pleine croissance, dont les cellules sont saines, et des greffons en résorption, dont les cellules sont très altérées. Nous essayerons de classer ces divers cas d'une façon qui ne soit pas trop arbitraire.

Par ailleurs, certains embryons (9 cas) ont été soumis, à 18 jours, à des agressions au moins aussi brutales que la surrénalectomie, de façon à déterminer si un traumatisme important ne pouvait agir à lui seul. On enleva ainsi 1 rein (4 cas), une partie de l'intestin (2 cas), l'estomac, le duodenum et la majeure partie du

(3) Les résultats obtenus en opérant des embryons de 17 jours (quelques essais seulement) n'ont guère été satisfaisants et ont conduit à l'abandon de l'étude de ce stade, inutile d'ailleurs pour le but recherché.

pancréas, sinon toute cette glande (3 cas). Ces embryons « opérés à blanc » seront groupés avec ceux dont la surrénalectomie a été pratiquement nulle et qui constituent comme eux des « opérés-témoins ».

Soixante-dix-neuf embryons opérés pour surrénalectomie à 18 jours ont été soumis au dosage de leur glycogène hépatique. Cinquante-huit ont été étudiés à 21 jours p. c., les 21 autres à 20 jours p. c. (Les 9 embryons opérés à blanc ont été étudiés à 21 jours p. c.). Le dosage des embryons intacts s'est rapidement révélé inutile car les valeurs obtenues sont analogues, évidemment, aux valeurs obtenues dans les expériences de décapitation.

RÉSULTATS

Nous rapporterons en premier lieu les résultats fournis par la surrénalectomie d'embryons âgés de 18 jours p. c. chez des mères surrénalectomisées à 14 jours p. c. : d'après les conclusions de notre premier article (JACQUOT, 1959), c'est en effet *a priori* le type d'expérience susceptible de fournir les différences les plus nettes entre opérés et témoins, puisqu'on supprime ainsi les sources maternelles et fœtales de corticoïdes.

1° Embryons surrénalectomisés à 18 jours p. c. chez des mères surrénalectomisées.

Il est impossible d'affirmer au moment de l'opération qu'aucun fragment de tissu surrénal n'est resté attaché au pédicule ou inclus dans une zone quelconque de la région opérée. Or, on connaît la facilité de reprise des restes surrénaliens chez l'adulte. A plus forte raison, peut-on la redouter chez l'embryon en pleine croissance. Entre 18 et 21 jours p. c., le poids de la surrénale fœtale double environ (cf. COHEN, 1958 *a*), chez des mères normales. Chez des mères surrénalectomisées, l'accroissement est encore plus marqué, ce que nous avons attribué à une sécrétion accrue de corticotrophine fœtale. On a donc de bonnes raisons de penser que chez des embryons portés par une ratte surrénalectomisée, et eux-mêmes privés (au moins en grande partie) de leurs surrénales, le taux de corticotrophine est particulièrement élevé et apte à assurer reprise et développement intense de tout greffon surrénalien.

Toutes ces raisons ont rendu nécessaire un contrôle rigoureux des embryons opérés. Aussitôt le foie prélevé, ils sont conservés, en entier, dans le liquide de BOUIN. Ultérieurement, on les dissèque pour une recherche des restes surrénaliens. Si l'on dispose d'une excellente loupe binoculaire à fort grossissement, ce premier contrôle est presque suffisant à lui seul : avec un peu d'habitude, on arrive aisément à déceler pratiquement tous les « restes » d'importance notable. Ceux-ci sont coupés et examinés au microscope de façon à vérifier leur nature. Par ailleurs, les embryons n'ayant présenté aucun reste visible à la loupe sont coupés en série du diaphragme au bassin de façon à obtenir une certitude sur la réalité de la surrénalectomie.

A) EMBRYONS PRÉSENTANT DES RESTES SURRÉNALIENS IMPORTANTS ET EMBRYONS OPÉRÉS « A BLANC ».

Dans un premier groupe, figurent des embryons qui présentent à l'autop-

sie (à 20 et 21 j p. c.) des restes surrénaliens de grande dimension et dont le volume s'est révélé, après une estimation rapide, être supérieur à celui d'une demi-surrénale de l'âge correspondant : 15 embryons de 21 j et 6 embryons de 20 j sont dans ce cas. La teneur de leur foie en glycogène est normale :

- 6,5 p. 100 pour les embryons de 21 jours (extrêmes 5,5 — 7,6 p. 100).
- 5,3 p. 100 pour les embryons de 20 jours (extrêmes 4-6 p. 100).

On peut rapprocher de ces embryons qui présentent de gros restes surrénaliens les 9 embryons de 21 j opérés « à blanc », dont les surrénales sont intactes, mais qui ont subi un traumatisme opératoire au moins égal à celui de la surrénalectomie. Les teneurs en glycogène des foies de ces 9 embryons sont comprises entre 6,3 et 8,6 p. 100.

En présence d'une quantité de tissu surrénalien supérieure au 1/4 de la normale, la charge en glycogène hépatique est donc normale ou subnormale malgré le traumatisme opératoire.

B) EMBRYONS PRÉSENTANT DES RESTES SURRÉNALIENS DE FAIBLES DIMENSIONS.

Trente-huit embryons âgés de 21 j et 11 embryons âgés de 20 j ont des restes surrénaliens inférieurs au 1/4 du tissu surrénalien total des témoins correspondants. Nous les répartirons en deux groupes.

a) Dans le premier groupe, les restes surrénaliens sont visibles à la loupe. Vingt-neuf embryons de 21 jours, qui sont dans ce cas, ont des foies dont les teneurs en glycogène sont comprises entre 2,2 et 5,8 p. 100 (moyenne 4,4 p. 100) ; 8 embryons de 20 j, dans les mêmes conditions, ont des teneurs comprises entre 2,9 et 5,1 p. 100 (moyenne 3,9 p. 100).

b) Dans le second groupe, figurent des embryons dont les restes surrénaliens ne peuvent être identifiés à la loupe et ne furent retrouvés qu'à l'examen histologique. Neuf embryons de 21 jours dans ce cas, ont des teneurs variant de 0,7 à 2,4 p. 100 (moyenne 2,1 p. 100) ; à 20 j 3 embryons répondant à cette définition ont 1,94 p. 100, 2 p. 100 et 2,3 p. 100 de glycogène dans leur foie.

C) EMBRYONS COMPLÈTEMENT SURRÉNALECTOMISÉS.

Neuf embryons surrénalectomisés à 18 j sont complètement dépourvus de tissu surrénalien (5 autopsies à 21 j, 4 à 20 j).

Les 5 embryons de 21 jours ont des poids compris entre 3,1 et 4,6 g, les 4 embryons de 20 j entre 2,4 et 3,3 g.

Les foies des embryons de 21 j présentent les teneurs suivantes en glycogène : 0,3 p. 100, 0,4 p. 100, 0,6 p. 100, 0,97 p. 100 et 1,1 p. 100 (moyenne 0,67 p. 100) ; ceux de 20 j : 0,09 p. 100, 0,27 p. 100, 0,7 p. 100, 1,4 p. 100 (moyenne 0,61 p. 100).

Rappelons qu'à 21 j, chez des mères surrénalectomisées, la teneur moyenne en glycogène du foie des embryons témoins est 7,2 p. 100 et celle des embryons décapités (à 18 j) 1 p. 100. A 20 jours, ces teneurs sont respectivement 5,42 p. 100 et 0,3 p. 100.

D) DISCUSSION.

Chez des mères surrénalectomisées à 14 jours p. c., les embryons privés totalement depuis 18 j p. c. de leurs surrénales présentent à 20 et 21 j p. c. une charge en glycogène hépatique très faible par rapport à celle des témoins de même âge et analogue à celle (0,5 p. 100) qu'ils présentaient à 18 jours, au moment de l'opération (4).

Ce résultat est dû à l'absence des surrénales fœtales et non à un traumatisme opératoire, puisque les embryons opérés « à blanc » et ceux chez lesquels une surrénalectomie incomplète a permis le développement de restes importants de tissu glandulaire, présentent des teneurs en glycogène hépatique comparables à celle de témoins non opérés.

Par ailleurs, il existe une certaine proportionnalité entre taille du greffon et richesse en glycogène hépatique : les embryons dont les restes surrénaliens étaient suffisamment gros pour être décelés à la loupe sont plus riches en glycogène que ceux où les restes ne furent décelés qu'au microscope. A 21 j p. c., pour n'envisager que ce stade, les embryons témoins, chez des mères surrénalectomisées, ont des surrénales dont les diverses dimensions sont de l'ordre de 1,2 à 1,5 mm. Si l'on considère un reste surrénalien dont les dimensions sont en gros de 0,3 mm (donc sensiblement le $\frac{1}{4}$ de celles d'une surrénale intacte), son volume est approximativement $\frac{1}{64^e}$ d'une surrénale $\left[\left(\frac{1}{4}\right)^3\right]$, donc inférieur au $\frac{1}{100^e}$ du tissu surrénal total d'un témoin. Un tel fragment est visible aisément à la loupe, et même à l'œil nu, s'il est isolé, mais il semble correspondre à la taille minimum que l'on puisse déterminer sans ambiguïté *in situ*, où il est évidemment plus difficile à repérer au milieu des divers organes. Ceci conduit à penser que les restes surrénaliens qui ne furent détectés qu'au microscope étaient nettement inférieurs au $\frac{1}{100^e}$ du tissu surrénalien des embryons témoins (5). Il n'est donc pas abusif de considérer que la pauvreté en glycogène hépatique des embryons porteurs de tels restes est due à l'absence presque totale de tissu surrénalien.

Une étude plus poussée de la proportionnalité entre taille du greffon et charge en glycogène hépatique nécessiterait la détermination exacte des volumes du tissu endocrine et n'a pas été entreprise. Elle aurait été difficile dans certains cas (fig. 1), où le reste est constitué par une lame de tissu glandulaire dont le volume est certainement très faible par rapport à celui d'une surrénale témoin (fig. 2). De plus, on s'aperçoit rapidement que la taille est un critère insuffisant : dans un même volume global, les travées de cellules endocrines peuvent être plus ou moins denses et les cellules elles-mêmes peuvent être en plus ou moins bon état. Il faut donc tenir compte également

(4) Cette teneur semble inférieure à celle que nous avons observée chez des fœtus décapités à 18 j de mères surrénalectomisées. On peut faire à ce sujet deux remarques sans doute importantes : 1° Dans les deux types d'expériences, les mères n'ont pas été surrénalectomisées au même moment de la gestation (surrénalectomie à 18 j chez les animaux étudiés à 21 j dans la 1^{re} partie, surrénalectomie à 14 j ici). Or, les fœtus entiers ont, à 18 j, une teneur inférieure à la normale si la mère a été surrénalectomisée 4 j avant ; par conséquent, les fœtus surrénalectomisés étudiés ici avaient, le jour où ils ont été opérés, une teneur plus faible que les décapités étudiés à 21 j ; 2° Par ailleurs, la surrénalectomie du fœtus entraîne vraisemblablement une disparition plus totale des corticostéroïdes fœtaux que la décapitation.

(5) Cette estimation est confirmée si l'on évalue le volume de tels restes en les considérant comme des sphères ayant pour diamètre leur plus grande dimension mesurée.

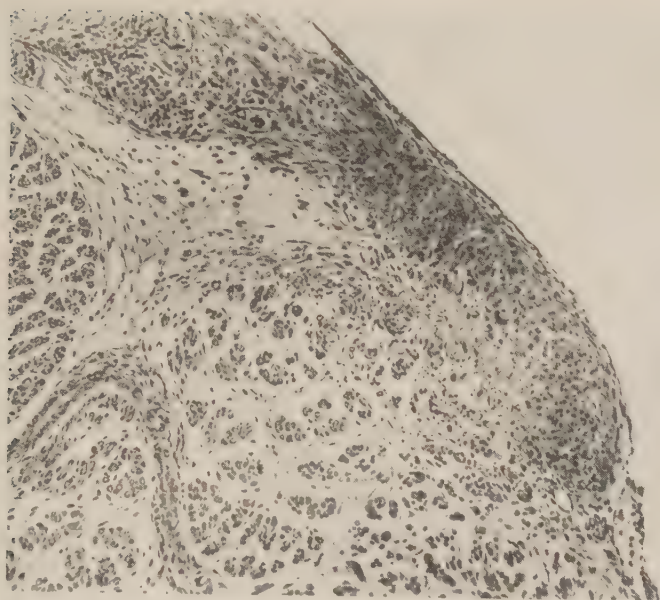


FIG. 1. — Reste de surrénale « en lame », ($\times 100$). En haut, éléments paraganglionnaires (embryon de 21 jours, glycogène 0,9 p. 100.)

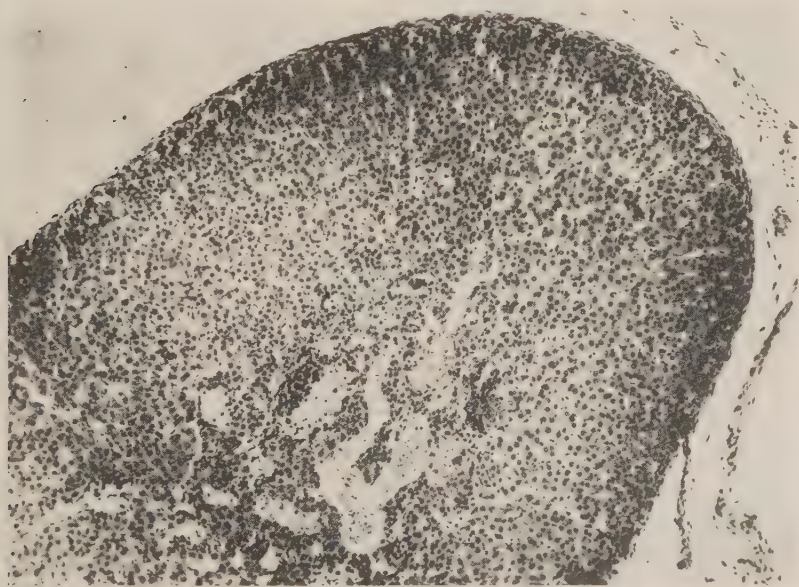


FIG. 2. — Surrénale d'embryon témoin âgé de 21 jours (fragment), ($\times 100$).

de l'aspect histologique et cytologique des greffons. Une recherche comparative en ce domaine aurait nécessité l'emploi de techniques cytologiques. Or, les embryons opérés furent mis dans du liquide de Bouin pour pouvoir les étudier tous ensemble une fois la série d'expériences terminée : il fallait, en effet, s'occuper en priorité des dosages et remettre à plus tard les vérifications histologiques. De la sorte, les pièces ont séjourné fort longtemps dans le fixateur et sont impropres à une étude cytologique. Elles ont été colorées uniquement à l'hémalun éosine, coloration suffisante pour une étude topographique, et qui a permis de faire les observations suivantes :

1° Dans tous les cas, quel que soit par ailleurs l'aspect des cellules endocrines, le greffon présente une congestion intense. Les capillaires sont nombreux et larges. Dans certains cas, les espaces sanguins sont si importants qu'ils occupent seuls la majeure partie de la surface, le tissu endocrine étant réduit à l'état de réseau lâche (cf. fig. 6). Cette hyperémie manifeste est probablement sans rapport avec l'hémorragie opératoire locale et traduit plutôt l'hypertrophie compensatrice décrite par KITCHELL.

Remarquons que, du fait de la congestion, les évaluations du volume du tissu endocrine, faites en considérant les dimensions de l'ensemble du greffon, sont certainement trop fortes.

2° Comme nous l'avons dit, l'étude cytologique détaillée des cellules endocrines est impossible sur notre matériel. On peut toutefois remarquer que ces cellules, selon le greffon considéré, répondent en gros à 2 types différents. Dans certains cas, elles ont un cytoplasme abondant, un noyau bien turgescent pourvu le plus souvent de deux nucléoles très colorés ; le cytoplasme est souvent spumeux, mais pas toujours ; il s'agit là en somme de tissu surrénalien d'aspect normal en pleine activité. Dans d'autres cas, les cellules endocrines ont une forme très atypique, avec un cytoplasme pauvre et un noyau très colorable dans son ensemble, d'aspect presque pycnotique. Elles sont alors très souvent agencées en travées épithéloïdes bordant d'immenses lacunes sanguines. Il s'agit vraisemblablement là de greffons fort peu actifs au point de vue endocrine. Les figures 3, 4, 5 et 6 traduisent les deux aspects décrits chez des embryons de 21 j ; les figures 3 et 4 se rapportent à un embryon dont le foie contient 2,2 p. 100 de glycogène tandis que les figures 5 et 6 concernent un embryon dont le foie contient seulement 1,2 p. 100 de glycogène (bien que le reste surrénalien soit apparemment assez grand).

Lorsque les cellules endocrines du greffon ont un aspect normal, la charge du foie en glycogène est grossièrement proportionnelle à la taille du greffon ; par contre, lorsque les cellules sont atypiques, cette charge peut être très faible, même en présence d'un greffon de taille notable.

3° On sait qu'au cours de l'organogenèse des surrénales, la médulla colonise l'ébauche du cortex qu'elle pénètre par des cordons cellulaires se dirigeant vers le centre de l'organe (cf. SOULIE, 1903). Chez le Rat, ce fait est parfaitement visible sur des embryons âgés de 15 à 19 jours ; à 21 jours p. c, la majeure partie du tissu médullaire est à peu près groupée au centre de la glande ; seuls persistent de place en place dans le cortex et jusque sous la glomérulée des amas de cellules médullaires montrant que la pénétration,

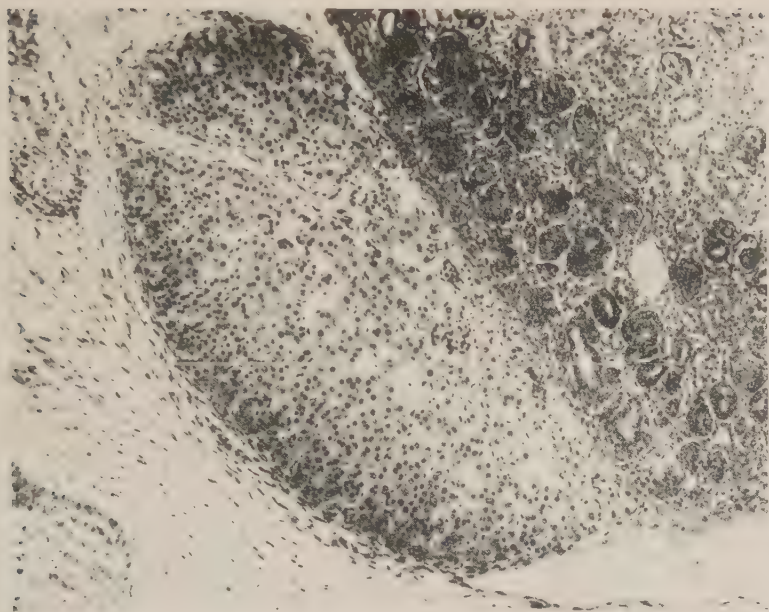


FIG. 3. — Reste surrénalien appartenant à un embryon de 21 j (glycogène 2,2 p. 100). En haut à gauche, le paraganglion d'où partent les cordons médullaires qui pénètrent dans le reste surrénalien, ($\times 100$).

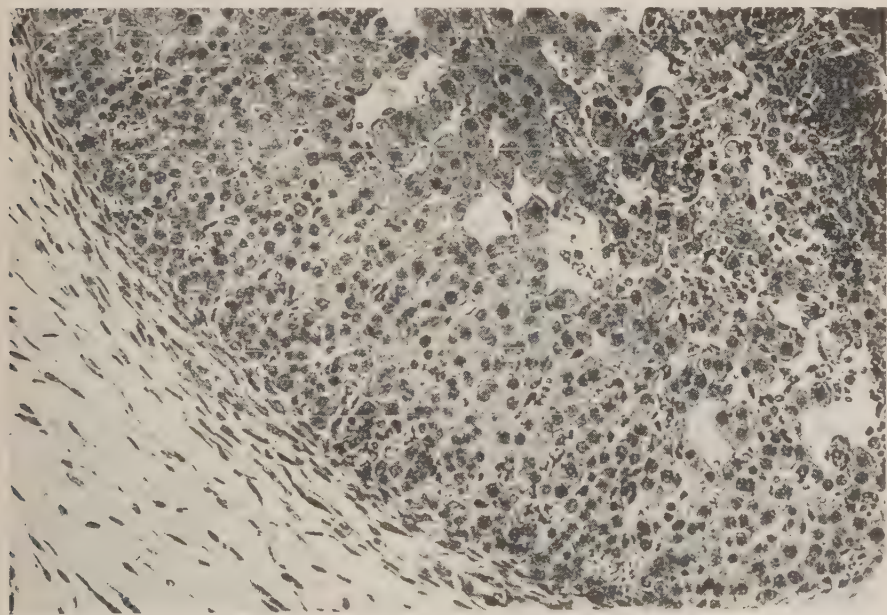


FIG. 4. — Détail de la figure précédente ($\times 200$). Cellules endocrines d'aspect normal. On distingue des groupes de cellules médullaires, des leucocytes et quelques noyaux pycnotiques.

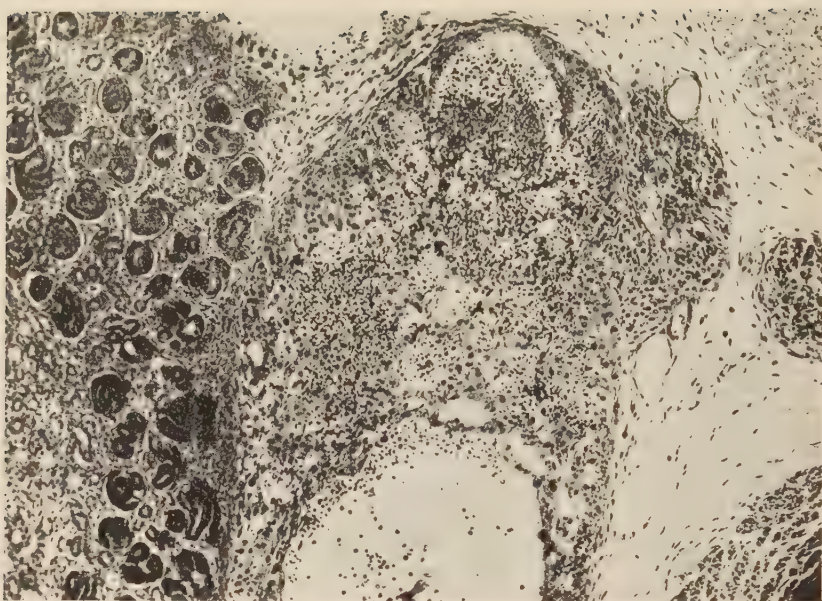


FIG. 5. — Fragment (la moitié environ) d'un reste surrénalien appartenant à un embryon de 21 jours (glycogène 1,2 p. 100). A droite en haut, le paraganglion, ($\times 100$).

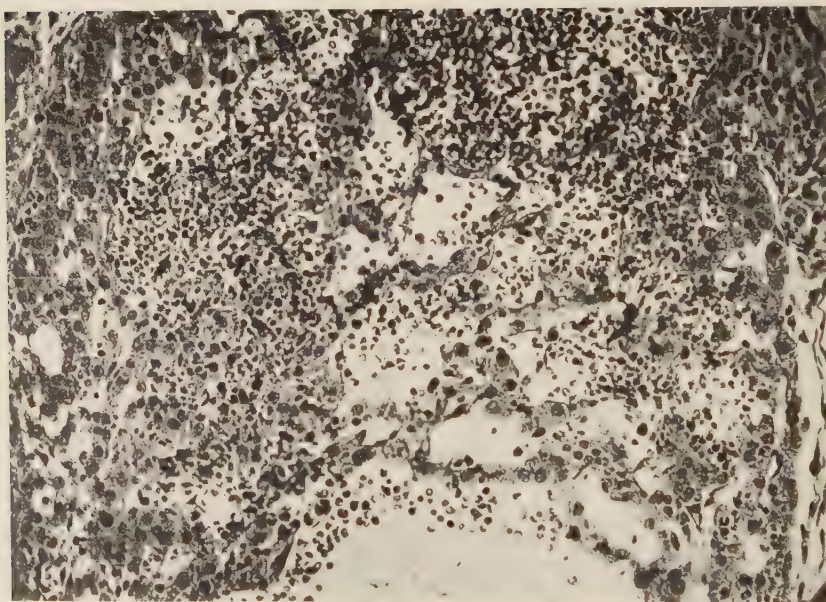


FIG. 6. — Détail de la figure précédente ($\times 200$). Énormes lacunes sanguines. Cellules endocrines peu différenciées (comparer à la figure 4).

ou bien n'a pas encore cessé, ou bien vient juste de cesser. De toute façon, à 21 jours p. c., l'aspect général (cf. fig. 2) évoque déjà celui d'une surrénale d'adulte, fort différent de celui présenté à 16 jours p. c. Or, pratiquement, tous les restes surrénaliens examinés à 21 jours sont le siège d'une pénétration active d'éléments médullaires en provenance d'un ganglion proche (fig. 3 et 7, p. ex.). Cette pénétration va de pair avec celle de vaisseaux sanguins et semble dissocier le tissu cortical en travées. En avant du front de pénétration des vaisseaux et des éléments médullaires, on remarque très souvent de nombreux lymphocytes entourant des îlots de cellules endocrines, ainsi que des amas de noyaux pycnotiques tassés les uns contre les autres

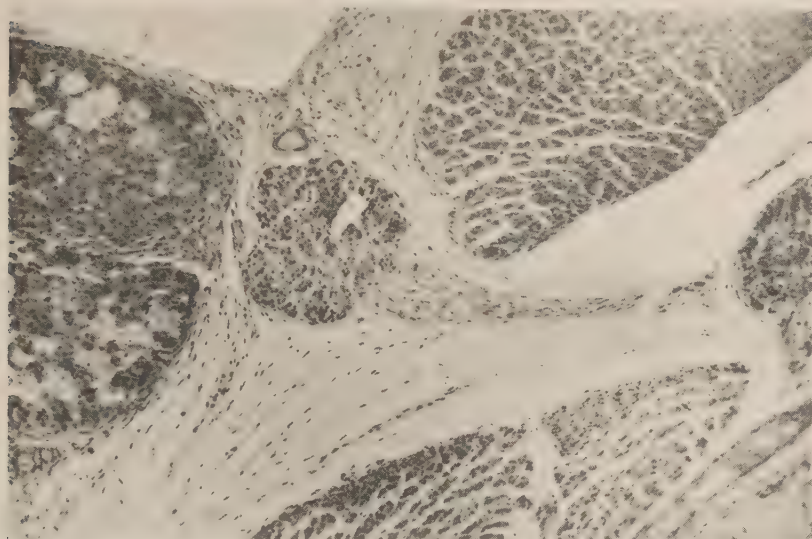


FIG. 7. — Un aspect des rapports entre reste surrénalien et paraganglions (embryon de 21 j, glycogène 2,8 p. 100), ($\times$ 100).

(fig. 4). Nous avons donc l'impression que le fragment de tissu cortical « suscite » l'arrivée et la pénétration de vaisseaux et d'éléments médullaires et subit de ce fait de profonds remaniements allant jusqu'à la nécrose, au front des cordons de pénétration vasculo-médullaires, de certaines zones de tissu cortical. De toute façon, il est manifeste qu'alors qu'à 21 jours p. c., chez des embryons normaux, les phénomènes de pénétration sont très discrets, ils peuvent présenter chez les animaux porteurs d'un « greffon » une intensité analogue à celle qu'on trouve à 16 jours p. c. Ceci suppose peut-être une sorte de pouvoir inducteur encore persistant du tissu cortical, tendant à reconstituer une surrénale complète pourvue de médulla. Cette affinité des deux composants de la surrénale suggère l'existence entre eux de relations physiologiques encore peu étudiées (cf. JOST et ROFFI, 1958).

Conclusion.

L'étude des embryons surrénalectomisés à 18 jours p. c., de mères elles-mêmes surrénalectomisées, confirme le rôle du cortex surrénal dans le

contrôle de la fonction glycogénique du foie ; à ce titre, les cas de surrénalectomie incomplète sont finalement aussi démonstratifs que ceux de surrénalectomie complète car ils permettent d'éliminer le traumatisme opératoire comme facteur de l'expérience et de noter une proportionnalité grossière entre l'activité du reste surrénalien et charge du foie. Les figures 8 et 9 traduisent schématiquement les résultats obtenus.

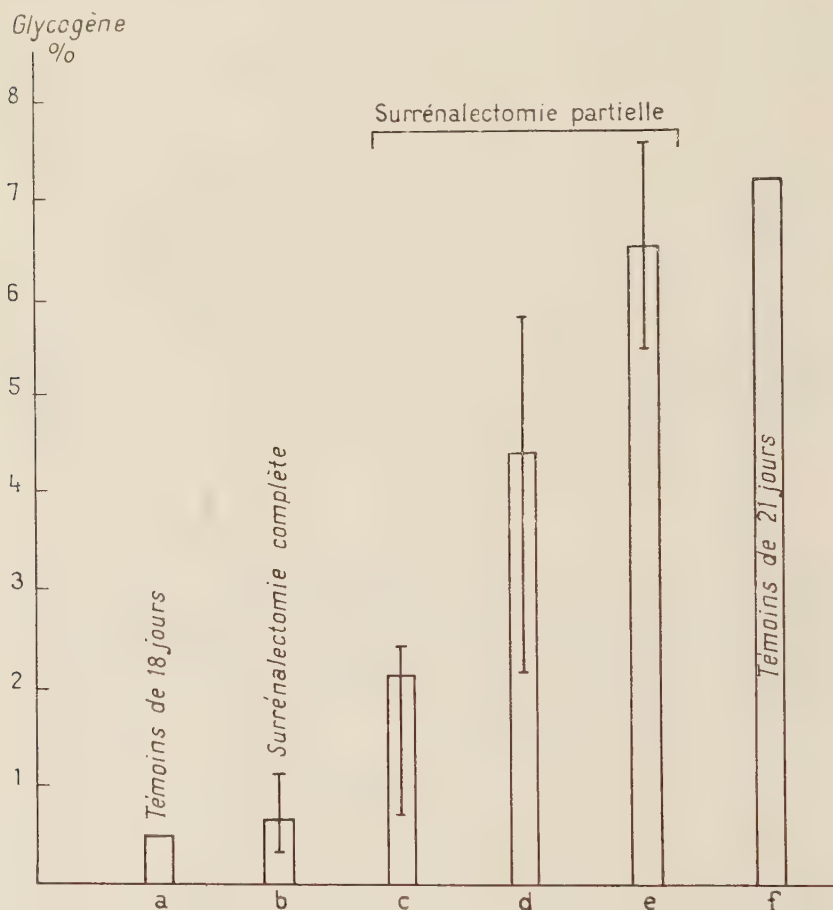


FIG. 8. — Chaque rectangle traduit la teneur moyenne du foie en glycogène dans les diverses catégories d'embryons suivantes, chez des ratte surrénalectomisées à 14 j : a) embryons témoins de 18 j ; b) embryons de 21 j, complètement surrénalectomisés à 18 j ; c) embryons de 21 j, partiellement surrénalectomisés à 18 j : restes surrénaliens décelés au microscope ; d) embryons de 21 j, partiellement surrénalectomisés à 18 j : restes surrénaliens décelés à la loupe et inférieurs à 1/2 surrénale témoin ; e) embryons de 21 j, partiellement surrénalectomisés à 18 j : restes surrénaliens supérieurs à 1/2 surrénale témoin ; f) embryons témoins de 21 j. En b, c, d, e, le trait indique les valeurs extrêmes rencontrées.

D'autres expériences de surrénalectomie furent réalisées chez des mères surrénalectomisées et chez des mères normales. Elles sont rapportées maintenant de façon sommaire car elles ne font que confirmer les résultats obtenus jusqu'ici.

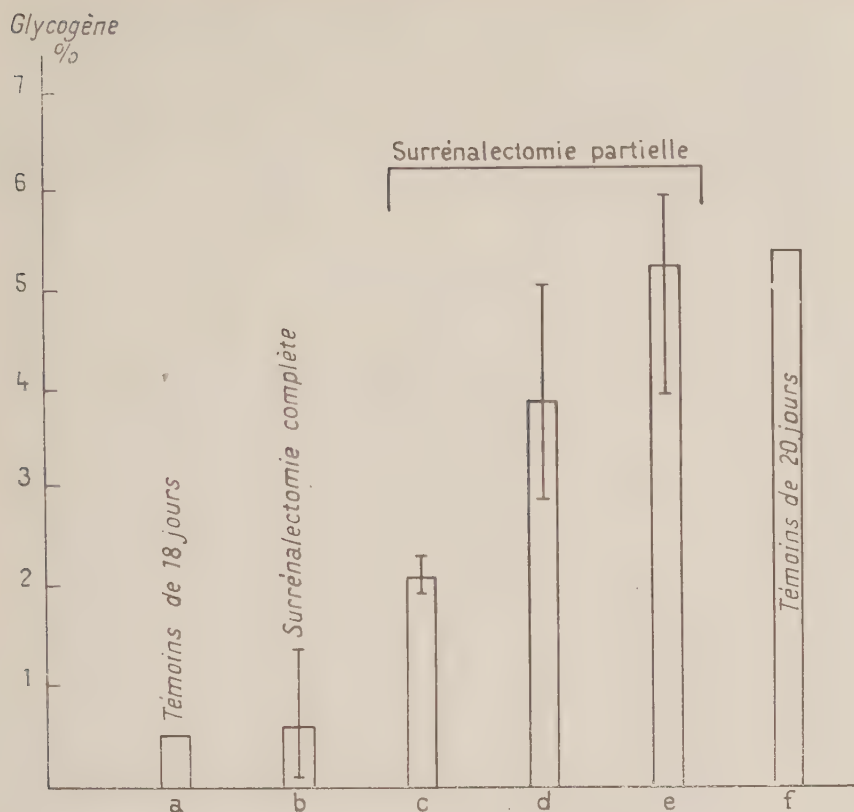


Fig. 9. — Chaque rectangle traduit la teneur moyenne du foie en glycogène dans les diverses catégories d'embryons suivantes, chez des ratte surrénalectomisées à 14 j : a) embryons témoins de 18 j ; b) embryons de 20 j, complètement surrénalectomisés à 18 j ; c) embryons de 20 j, partiellement surrénalectomisés à 18 j : restes surrénaux décelés au microscope ; d) embryons de 20 j, partiellement surrénalectomisés à 18 j : restes surrénaux décelés à la loupe et inférieurs à 1/2 surrénale témoin ; e) embryons de 20 j, partiellement surrénalectomisés à 18 j : restes surrénaux supérieurs à 1/2 surrénale témoin ; f) embryons témoins de 20 j. En b, c, d, e, le trait indique les valeurs extrêmes rencontrées.

2° Embryons surrénalectomisés à 19 jours p. c. chez des mères surrénalectomisées.

Vingt et un embryons furent surrénalectomisés à 19 jours p. c. et sacrifiés soit à 21 jours (15 cas), soit à 20 jours (6 cas). Tous présentaient des restes surrénaux, dont certains étaient très petits.

Si l'on classe ces embryons selon les dimensions de leur reste surrénal, on peut distinguer les cas suivants :

1° Embryons sacrifiés à 21 jours

— reste décelé seulement au microscope et représentant à coup sûr moins de 1/500^e du tissu surrénal normal : 3 cas dont les teneurs en glycogène sont 1,4 p. 100, 1,8 p. 100, 1,7 p. 100.

— reste décelé à la loupe, mais très petit (moins de 1/50^e du tissu surrénal normal) : 2 cas, glycogène 2,16 et 2,8 p. 100.

— gros restes surrénaliens : 10 cas dont les teneurs sont comprises entre 3,3 et 8,6 p. 100.

2° Embryons sacrifiés à 20 jours

— reste décelé seulement au microscope (cf. ci-dessus) : 1 cas, glycogène 1,75 p. 100.

— reste décelé à la loupe, mais très petit (cf. ci-dessus) : 3 cas, glycogène 2,9 p. 100, 2,7 p. 100 et 2,3 p. 100.

— gros restes surrénaliens : 2 cas, glycogène 4,4 et 4,5 p. 100.

On retrouve bien ici la proportionnalité entre volume du greffon et teneur du foie en glycogène.

Par ailleurs, les conséquences de la surrénalectomie à 19 jours ne sont pas superposables à celles de la décapitation au même stade. En effet, la teneur moyenne en glycogène, à 21 jours, du foie d'embryons décapités à 19 jours chez des mères surrénalectomisées est 3,4 p.100; si les embryons sont surrénalectomisés, elle est probablement inférieure ou égale à 2 p. 100, car on peut estimer que les 3 cas étudiés ci-dessus correspondent à des embryons complètement surrénalectomisés. En somme, la surrénalectomie à 19 jours empêche l'enrichissement ultérieur en glycogène hépatique, alors que la décapitation à 19 jours le freine seulement. Dans la 1^{re} partie, nous avons supposé que, vers 19 jours, l'action de l'hypophyse provoque un « virage » physiologique dont les effets persistent, atténués il est vrai, en son absence. On peut penser que ce virage consiste essentiellement en un renforcement fonctionnel de la corticosurrénale : chez les embryons décapités à 19 jours, cette glande conserve une activité suffisante pour assurer une certaine richesse en glycogène hépatique. Chez les embryons décapités précocement, ou chez les embryons surrénalectomisés, l'absence de toute sécrétion surrénalienne empêche l'acquisition par le foie d'une teneur en glycogène supérieure à celle du stade où est faite l'intervention. On peut en conclure que c'est probablement entre 18 et 19 jours p. c. que se renforcent considérablement les interrelations hypophyse-surrénales chez le Rat (du moins avec le test dont nous disposons). Cette conclusion est en bon accord avec les résultats de A. COHEN (1954, 1955, 1958 *a* et *b*) relatifs à l'histophysiologie de la surrénale fœtale et au contrôle hypophysaire de sa teneur en acide ascorbique.

Nous exposerons rapidement maintenant les résultats obtenus en surrénalectomisant les embryons portés par des femelles non surrénalectomisées.

3° Embryons surrénalectomisés à 18 ou 19 jours p. c. chez des mères normales.

Quarante et un embryons opérés à 18 jours ont été soumis au dosage à 21 jours p.c. Parmi eux :

— 4 sont complètement surrénalectomisés et les teneurs de leurs foies en glycogène sont : 3,7 p. 100, 3,1 p. 100, 1,85 p. 100 et 2,1 p. 100.

— les 37 autres embryons, présentant tous des restes des surrénales, ont des teneurs variant de 4,1 à 8,7 p. 100.

Par ailleurs, 7 embryons opérés à 19 jours ont été dosés à 21 jours. Un seul

d'entre eux est entièrement surrénalectomisé ; son foie contient 3,1 p. 100 de glycogène. Les teneurs des 6 autres vont de 5,85 p. 100 à 8,7 p. 100.

La teneur en glycogène du foie des embryons totalement surrénalectomisés est donc plus forte lorsque la mère possède ses surrénales que lorsqu'elle en est privée. Cette observation concorde avec celle qu'on a faite sur les fœtus décapités et peut s'interpréter, ici aussi, en admettant que les corticostéroïdes maternels parviennent à l'embryon.

4. Conclusions.

Les résultats obtenus ici ont pleinement confirmé ceux de la 1^{re} Partie.

Ainsi, la réalité du fonctionnement endocrine des surrénales fœtales chez le Rat, en fin de gestation, se trouve-t-elle mise en évidence par l'étude du foie considéré comme organe récepteur.

Ainsi se trouve également soulignée l'existence de corrélations hypophyse-surrénales chez le fœtus. L'observation suivante en apporte une preuve supplémentaire.

Nous avons pesé, à 21 jours, les hypophyses d'embryons « surrénalectomisés » (6) et d'embryons entiers chez les rattes surrénalectomisées ; un premier groupe d'embryons avait été fixé au formol salé à 6,75 p. 100 qui conserve à peu près exactement leur poids aux organes ; un 2^e groupe provenait d'embryons fixés au Bouin. Les hypophyses des embryons surrénalectomisés sont plus lourdes que celles des témoins :

<i>au formol salé</i>	6 opérés	poids moyen de l'hypophyse			0,56 mg
	12 témoins	—	—	—	0,50 mg
<i>au Bouin</i>	8 opérés	—	—	—	0,37 mg
	12 témoins	—	—	—	0,33 mg

ce qui, dans les deux cas, donne un rapport $\frac{\text{opérés}}{\text{témoins}}$ voisin de 1,12.

Si on rapporte le poids moyen de l'hypophyse au poids moyen du corps, la différence devient plus nette, car les embryons opérés sont en moyenne plus petits que les embryons témoins. On a donc calculé le pourcentage du poids de l'hypophyse au poids corporel, dans les 2 séries d'expériences, pour les témoins et les opérés ; puis, dans chaque série (formol et Bouin), on calcule le rapport :

$$\frac{\text{hypophyse opéré en p. 100 du poids corporel}}{\text{hypophyse témoin en p. 100 du poids corporel}}$$

Dans les deux séries, ce rapport est voisin de 1,4. On peut considérer que cette valeur traduit une hypertrophie réelle de l'hypophyse chez les embryons opérés, car les deux termes du quotient dont elle provient sont significativement distincts. Récemment, COETZEE (1956) a trouvé sur 3 embryons surrénalectomisés à 19 jours 12 heures, une hypertrophie de l'hypophyse, accompagnée de l'élargissement des capillaires sinusoïdes de la glande ; au con-

(6) Cinq embryons complètement surrénalectomisés + 9 embryons présentant des restes décelables seulement au microscope.

traire, l'implantation d'hydrocortisone à des embryons non surrénalectomisés entraînait une diminution du volume hypophysaire et de la taille des sinusoides.

DISCUSSION (7)

Dans le domaine de l'endocrinologie fœtale, le choix d'un récepteur sensible à l'action éventuelle de la glande endocrine étudiée est des plus importants. En effet, la taille de l'embryon et sa situation *in utero* rendent difficiles la détection et le dosage biochimiques des hormones circulantes, pour autant d'ailleurs qu'on sache réaliser ces opérations chez l'adulte ; jusqu'à présent, la thyroïde semble être la seule glande fœtale dont on ait reconnu les hormones dans le sang circulant, grâce à la grande sensibilité des méthodes utilisant l'iode marqué (GELOSO, 1958).

Une fois le récepteur trouvé, les méthodes d'études sont simples et classiques : la suppression de l'organe, son remplacement par une greffe ou par les hormones qu'on le sait produire chez l'adulte.

C'est en utilisant ces tests que JOST et WELLS purent établir la réalité du fonctionnement hypophysaire : les récepteurs considérés étaient les autres glandes endocrines fœtales. Le tractus génital permit à Jost, par ailleurs, l'étude du fonctionnement des gonades fœtales.

Ici, le problème était en quelque sorte inverse : le foie constituait le récepteur connu et il fallait chercher les facteurs le contrôlant (JOST, 1956). Nous nous proposons de rappeler succinctement par quelles expériences nous y sommes parvenus chez le Rat.

A) RÉSULTATS FOURNIS PAR L'ÉTUDE SYSTÉMATIQUE DU FŒTUS DE RAT.

1^o *Expériences de décapitation in utero.*

Pratiquée avant 19 jours, la décapitation *in utero* abaisse considérablement la teneur en glycogène du foie des décapités, par rapport à celle des témoins. Si la mère n'est pas surrénalectomisée, les embryons décapités présentent en fin de grossesse une teneur certes plus faible que celle des témoins, mais supérieure à celle qu'ils avaient le jour de la décapitation ; au contraire, si la mère est surrénalectomisée, ces embryons ont en fin de grossesse une teneur sensiblement égale à celle du jour de la décapitation.

Pratiquée à 19 jours, la décapitation a des effets beaucoup moins nets, que la mère soit, ou non, surrénalectomisée.

Ces résultats montrent, d'une part, que la présence de la tête est nécessaire jusque vers 19 j pour que la charge du foie en glycogène puisse s'effectuer à un rythme proche de la normale ; après 19 j, cette présence semble moins utile. Par ailleurs, les différences observées entre mères surrénalectomisées et non surrénalectomisées suggèrent l'intervention des corticostéroïdes maternels dans la charge du foie fœtal. Si tel est bien le cas, il y a de fortes

(7) Ce chapitre a trait à l'ensemble des résultats obtenus par hypophysectomie et surrénalectomie du fœtus *in utero* ; il sert donc de conclusion générale aux deux mémoires consacrés à ce sujet (JACQUOT, 1959).

présomptions pour que les effets de la décapitation soient imputables à l'hypophysectomie qu'elle entraîne, plutôt qu'à un facteur nerveux ou traumatique.

L'étude des glycémies maternelles et fœtales n'a pas révélé entre mères normales et mères surrénalectomisées de différences susceptibles d'expliquer les faits relevés au niveau du foie des fœtus décapités. Cette constatation laisse à penser que l'action de la surrénalectomie maternelle sur le glycogène hépatique des décapités est hormonale plutôt que métabolique et que les corticostéroïdes sont en cause (8).

Effectivement, l'administration d'acétate de cortisone, soit à la mère surrénalectomisée, soit directement au décapité, permet de rétablir des teneurs élevées en glycogène dans le foie des décapités. D'autre part, l'A.C. T.H. injectée au fœtus décapité pallie entièrement les effets de la décapitation sur le glycogène hépatique.

Les résultats des expériences de décapitation *in utero* laissent donc peu de doutes sur la nature surrénalienne du contrôle endocrine mis en évidence.

2^o Expériences de surrénalectomie *in utero*.

En surrénalectomisant précocement, *in utero*, des embryons portés par des mères elles-mêmes préalablement surrénalectomisées, on prive ces embryons de toute source de corticostéroïdes. Dans ces conditions, leur foie n'accumule pas de glycogène. Si la mère n'est pas surrénalectomisée, une faible charge se produit, due aux corticostéroïdes maternels parvenant à l'embryon. Dans les cas où la surrénalectomie du fœtus est incomplète, on note une certaine proportionnalité entre la teneur du foie en glycogène et la taille du reste endocrine.

Ces résultats montrent que les surrénales fœtales sont un facteur important de la régulation hormonale de la fonction glycogénique du foie chez l'embryon de Rat.

Il se peut que les surrénales ne soient pas les seules glandes impliquées dans un tel contrôle, et nous n'avons pas systématiquement envisagé le rôle d'autres endocrines. Chez le Lapin, la thyroïdectomie *in utero* n'a pas eu d'action sur la teneur du foie en glycogène (JOST, PICON et JACQUOT, 1958). Chez le Rat, la pancréatectomie incomplète du fœtus semble également sans effet : aux 3 cas décrits dans la 2^e Partie, chez des mères surrénalectomisées, s'ajoutent les 8 cas rapportés par JOST et JACQUOT (1955), chez des Rattes normales ; les résultats sont toutefois trop peu nombreux pour en tirer des conclusions et il serait utile de reprendre cette étude. Signalons que pour HARD (1944), les cellules β du pancréas fœtal de Rat apparaissent vers 18 j, mais ne présentent « d'images de sécrétion » qu'à 21-22 j.

Quoi qu'il en soit, la réalité des corrélations endocrines hypophyse-surrénales décrites chez l'embryon de divers Mammifères par JOST, WELLS, RAYNAUD et FRILLEY, KITCHELL, FOOTE, est donc à nouveau attestée par nos expériences, ainsi que l'existence d'une sécrétion surrénalienne. Ce n'était

(8) Il faut remarquer que la seule étude des glycémies est insuffisante pour tirer des conclusions définitives et que nous n'avons pas envisagé la perturbation des métabolismes des protéides, des lipides et des sels minéraux.

pas inutile puisqu'en 1957, CHESTER JONES écrivait, dans son livre *The Adrenal Cortex*, « in normal pregnancy in the rat, the foetal adrenal cortex does not secrete » (p. 108) (9).

Ayant examiné les conclusions tirées de l'étude du fœtus de Rat, il serait utile de savoir dans quelle mesure elles s'appliquent à d'autres Mammifères. En pratique, seul le Lapin a été, à notre connaissance, l'objet de recherches analogues et nous ferons maintenant un bref parallèle entre cette espèce et le Rat.

B) RÉSULTATS FOURNIS PAR L'ÉTUDE DU FŒTUS DE LAPIN.

Chez la Lapine normale, la décapitation du fœtus avant la mise en charge du foie (25^e jour de grossesse) empêche toute accumulation ultérieure de glycogène hépatique. Chez le Rat, on n'obtient un résultat aussi net que si la mère est surrénalectomisée.

Chez la Lapine normale, la courbe d'évolution, en fonction de l'âge, du glycogène hépatique des fœtus témoins, présente un brusque accident à 25 j (démarrage de la fonction glycogénique) et elle est presque horizontale avant cet accident. La courbe d'évolution correspondante chez la Ratte normale a également un accident (à 19 j), mais, avant cet accident, elle est assez fortement ascendante ; si la Ratte est surrénalectomisée, cette partie ascendante est supprimée et la courbe se rapproche beaucoup de celle de la Lapine.

L'existence de différences entre Lapine et Ratte normales est donc évidente et on a l'impression qu'en surrénalectomisant leur mère, on amène les embryons de Rat à se comporter comme ceux de Lapin. Sachant que les corticostéroïdes maternels sont actifs chez le Rat, on peut supposer que les différences entre les deux espèces sont dues au fait que, chez le Lapin, les corticoides maternels, ou bien ne parviennent pas à l'embryon, ou bien ne peuvent agir sur lui s'il est trop jeune ou s'il est décapité.

Or, quels furent les résultats de l'administration d'hormones à l'embryon décapité de Lapin ? Une préparation de corticostimuline rétablit entièrement une charge normale en glycogène hépatique et les surrénales fœtales ne sont probablement pas étrangères à cette action ; par contre, divers corticoïdes restent sans action chez les embryons décapités précocement (Jost et JACQUOT, 1955).

Des expériences en cours (cf. Jost, 1958 b) apportent peut-être quelques éclaircissements sur ces résultats apparemment contradictoires. Dans une même portée, on décapite un fœtus avant 25 jours et un autre fœtus à 26 j. Les deux décapités reçoivent, à 26 jours, de la cortisone. Par ailleurs, dans d'autres portées, des fœtus sont simplement décapités à 26 j. Voici les résultats obtenus à 28 jours :

— embryons décapités à 26 j..... 65 p. 1 000

(9) Le taux des corticostéroïdes, dans le sang de l'embryon, détermine l'intensité de la sécrétion d'A.C.T.H. hypophysaire : en conséquence, chez les espèces dont le placenta est perméable aux corticoides surrénaux, l'organogénèse de la surrénale fœtale peut n'être pas indépendante du fonctionnement surréalien maternel. Effectivement, L. O. PICON (1957 a) en apporte récemment une nouvelle preuve chez la Ratte gestante « stressée » (cf. aussi HOLLAND, 1956). D'après les résultats de MIGEON et collaborateurs (1956), de telles relations sont probables chez l'homme (chez le singe SCHMIDT et HOFFMAN les ont notées, 1954).

— embryons décapités à 26 j + cortisone	11,3 p. 1 000
— embryons décapités avant 25 j + cortisone	3,7 p. 1 000

(à 26 jours, la teneur moyenne des embryons témoins est 5,2 p. 1 000 ; à 28 jours, cette teneur est 20,2 p. 1 000).

Il semble donc que, chez le Lapin, la présence de l'hypophyse soit nécessaire jusque vers 25-26 j pour que les corticoïdes puissent être ultérieurement efficaces (les préparations commerciales d'A.C.T.H. n'agiraient donc pas uniquement en faisant sécréter les surrénales).

Nous n'avons pas rencontré une semblable exigence chez le Rat. Pour la rechercher, nous avons décapité à 16 j p. c. des embryons chez des mères surrénalectomisées. A partir de 18 j p. c., de l'hydrocortisone en solution huileuse fut administrée à la mère aux doses décrites pour la cortisone dans la 1^{re} Partie. A 21 jours, les décapités ainsi obtenus ont autant de glycogène hépatique que si la décapitation avait été faite à 18 j (4 cas : 4,2 — 4,3 — 4 et 4,5 p. 100). Ainsi, dès 16 jours, ce qui est un stade précoce, l'hypophyse n'est pas indispensable à l'action des corticostéroïdes chez le Rat. A-t-elle déjà fourni un principe indispensable, analogue à celui que sécréterait, beaucoup plus tardivement, l'hypophyse de Lapin ? Ou bien ce principe n'existe-t-il pas chez le Rat ? Ou bien a-t-il une origine autre qu'hypophysaire ? Autant de problèmes à résoudre.

Peut-être le placenta est-il capable chez le Rat, et non chez le Lapin, de fournir un tel principe. Lui attribuer ce rôle n'est pas invraisemblable car cet organe a des fonctions endocrines bien établies en ce qui concerne la production de prolactine : cf., par exemple, MAYER et CANIVENC (1950), RAY et collaborateurs (1955). Par ailleurs, on sait que la Ratte gestante a un anabolisme protidique très élevé : CONTOPOULOS et SIMPSON (1957) ont démontré que son sang contient davantage de « facteur de croissance » que celui de la Ratte non gestante et ils remarquent que des extraits placentaires ont une action somatotrope (cf. aussi NEWTON et BECK, 1939, sur la Souris). Ceci conduit à supposer que le placenta de Rat libère un principe analogue à l'hormone somatotrope.

Or, récemment, nous avons constaté, au cours d'expériences non publiées, que certaines préparations d'hormone somatotrope pallient, chez le Lapin, les effets de la décapitation précoce sur le glycogène hépatique. Nos recherches en cours ont pour but de confirmer et d'analyser ce fait et de rechercher si le placenta de Rat n'est pas susceptible de contenir un facteur qui, administré à l'embryon décapité de Lapin, permette l'action des corticostéroïdes. Si tel était le cas, 2 groupes de facteurs endocrines agiraient donc sur le glycogène hépatique fœtal ; le premier groupe, dans les deux espèces étudiées, vient certainement des surrénales de l'embryon (et éventuellement aussi de celles de la mère) ; le second est d'origine variable : chez le Lapin, son unique source serait l'hypophyse fœtale, chez le Rat, le placenta interviendrait aussi dans sa production (10).

(10) Cette hypothèse a reçu un commencement de vérification. Le foie d'embryons de Lapin décapités précocement se charge en glycogène après administration simultanée d'hydrocortisone et d'extrait placentaire de Rat (mais non de Lapin) (Jost et Jacquot, 1958, *C. R. Acad. Sci., Paris*, **247**, 2459-2462). Par ailleurs une préparation de prolactine s'est également montrée active (*inédit*).

Les hypothèses et les problèmes qui viennent d'être rapidement évoqués, montrent l'intérêt de recherches parallèles sur des espèces différentes.

C) SURRÉNALE FŒTALE ET MÉTABOLISME GLUCIDIQUE DE L'EMBRYON.

Sachant l'influence des corticostéroïdes sur la fonction glycogénique du foie fœtal, il serait intéressant de connaître les voies métaboliques de cette action. NEMETH, INSULL et FLEXNER (1954) et NEMETH (1954) ont recherché si la brusque intensification de la fonction glycogénique du foie à un stade déterminé avait des bases enzymatiques, chez le Cobaye. L'hexokinase, la phosphoglycomutase, la glucose 1-6-diphosphatase, la phosphorylase, l'enzyme « branching », connus pour intervenir dans le métabolisme du glycogène, sont présents dans la cellule hépatique aussi bien avant qu'après la mise en charge du foie. Par contre, l'activité glucose 6-phosphatasique n'apparaît que juste avant le terme. Les auteurs ne peuvent que formuler des hypothèses sur les raisons de l'évolution particulière du glycogène hépatique ; selon eux, l'activité « branching » serait incomplète avant la mise en charge ; l'accumulation rapide du glycogène serait due à la normalisation de ce branching ainsi qu'à la très faible activité glucose-6-phosphatasique. Chez le Rat, WEBER et CANTERO (1955) trouvent de même que l'activité glucose-6-phosphatasique du foie fœtal n'apparaît qu'à 19 j et n'est importante qu'au cours des dernières 24 h de gestation.

Quoi qu'il en soit, il est vraisemblable que c'est en agissant sur les activités enzymatiques, en les orientant, et peut-être en les faisant apparaître, que les corticoïdes contrôlent le dépôt de glycogène. A ce titre, les études comparatives d'embryons témoins et d'embryons surrénalectomisés seront probablement intéressantes.

Par ailleurs, la physiologie de l'embryon n'est peut-être pas superposable en tout point à celle de l'adulte. Nos expériences en fournissent un indice. Chez un Rat adulte surrénalectomisé ayant à sa disposition une alimentation suffisamment riche en glucides et en ClNa, la glycémie et le glycogène hépatique sont normaux ; ce n'est qu'en cas de jeûne glucidique qu'on note la disparition subtotale du glycogène hépatique. Or, nos embryons décapités ou surrénalectomisés chez des mères surrénalectomisées, ne souffrent apparemment pas de carence en glucose puisque la glycémie maternelle est normale : cependant, leur foie n'est pas chargé. Nous n'avons actuellement que des hypothèses pour expliquer ce comportement. Ou bien la physiologie du fœtus diffère notablement de celle de l'adulte, sur ce point, ou bien la carence en glucides existe malgré les apparences. La seconde éventualité nous semble plus probable. Nous pensons que, même chez des mères normales, les embryons en fin de gestation sont dans un état relatif de jeûne glucidique. Certes, leur glycémie est normale : mais on peut concevoir que les glucides circulants sont immédiatement utilisés comme source énergétique de l'anabolisme général et qu'une faible part d'entre eux seulement est disponible pour un stockage sous forme de glycogène. L'existence d'une teneur élevée en glycogène dans le foie nécessite alors l'intervention des corticostéroïdes, convertissant dans le foie une partie des protéides produits par l'anabolisme en glucides. Si ces corticoïdes n'existent pas (embryons jeunes ou embryons

opérés, chez des mères surrénalectomisées), le foie ne se charge pas, bien que la glycémie soit restée normale. Cette hypothèse que tous les glucides entrants sont rapidement utilisés à des fins autres que le stockage expliquerait que PASSMORE et SCHLOSSMANN n'obtiennent pas de surcharge en glycogène hépatique chez des embryons traités par des doses massives d'insuline, et également le fait que chez le Lapin, l'insuline est inapte à recharger le foie des embryons décapités (JOST et JACQUOT, 1955) : on sait, en effet, que chez l'adulte, l'insuline n'enrichit le foie en glycogène que s'il y a des glucides disponibles.

Il s'agit là, bien entendu, d'une hypothèse qu'il restera à vérifier au cours de recherches ultérieures.

ANNEXE

Nous avons signalé à plusieurs reprises dans ce mémoire et dans le précédent les répercussions des diverses opérations réalisées sur le poids corporel des embryons (témoins et opérés). Il a semblé utile de discuter ce fait dans un chapitre à part, de façon à ne pas trop alourdir l'exposé général.

On ne saurait négliger dans des études sur le métabolisme de l'embryon les considérations relatives à la croissance corporelle après expérimentation, cette croissance étant par son intensité une caractéristique de la physiologie fœtale : les conclusions, tirées de l'étude d'embryons minuscules et malformés n'auraient probablement que peu de valeur générale.

Dans les expériences envisagées, plusieurs facteurs sont susceptibles de troubler la croissance de l'embryon :

1° L'ablation d'une glande endocrine maternelle, le choc opératoire qui l'accompagne et ses répercussions sur la nutrition.

2° Le traumatisme utérin.

3° L'intervention subie par l'embryon lui-même.

1. Le retentissement de l'hypophysectomie et de la surrénalectomie maternelle sur la taille des embryons a été étudié chez le Rat par divers auteurs (CAMPBELL, INNES et KOSTERLITZ, 1953 ; TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT, 1955 ; JOST et PICON, 1957). Récemment, L. O. PICON (1957, *b*) reprenant ce problème montre que la réduction de taille qu'on observe après hypophysectomie est essentiellement due à l'anorexie des rattees opérées : à quantité de nourriture absorbée égale, les portées de rattees témoins ne sont pas plus lourdes que celles des rattees hypophysectomisées ; par contre, la surrénalectomie maternelle réduit le poids corporel des embryons, même si la quantité de nourriture absorbée est égale à celle prise par des rattees témoins (peut-être ce résultat provient-il de ce que l'alimentation utilisée n'est pas parfaitement équilibrée).

2. Il est certain que le fait d'ouvrir l'utérus et de le manipuler suffit par ailleurs à entraîner une réduction du poids corporel des embryons. Cette réduction provient vraisemblablement de l'état de contracture utérine qui suit l'intervention, et dont l'effet mécanique est de « laminer » plus ou moins les fœtus, tout en ralentissant les circulations sanguines utérine et ombilicale. Ces faits ont été discutés par A. JOST (1954).

3. En ce qui concerne l'effet des opérations subies par le fœtus lui-même sur sa propre croissance, les nombreux types d'intervention (castration, thyroïdectomie, décapitation) réalisés par JOST sur le lapin ont montré que si, en moyenne, les embryons opérés sont plus petits que les embryons témoins, ils peuvent cependant être aussi grands ou plus grands qu'eux dans de nombreux cas (cf. JOST, 1954).

Nous n'avions pas pour but l'étude de la croissance fœtale dans diverses condi-

TABLEAU VIII. — Poids moyens, en g. d'embryons témoins et décuplés, âgés de 20 et 21 j. dans diverses conditions expérimentales.
(entre parenthèses, le nombre de cas).

	1	2	3	4	5	6	7
Âge	Mères témoins	Opération <i>in utero</i> à 17 ou 18 j	Opération <i>in utero</i> à 18 j + jeûne (gl < 0,7)	Opération <i>in utero</i> + surrénalectomie maternelle à 19 j	Opération <i>in utero</i> + surrénalectomie maternelle à 18 j	Opération <i>in utero</i> + surrénalectomie maternelle à 17 j	Opération <i>in utero</i> à 18 j + surrénalectomie maternelle à 14 j
20 jours	Tém.	3,1 (47)	2,91 (18)		2,87 (45)		
	Déc.		2,90 (7)		3,17 (10)		
21 jours	Tém.	4,82 (39)	4,58 (78)	3,83 (55)	4,4 (77)	4,08 (62)	4,24 (134)
	Déc.		4,2 (38)	4,65 (6)	4,05 (31)	3,7 (5)	

tions expérimentales, aussi les résultats qui suivent ne proviennent-ils pas d'une expérimentation spécialement favorable à cette étude : les rattes utilisées ne sont pas d'âge ni de poids constants, elles ne sont pas toutes primipares, on ne tient pas compte du nombre d'embryons par portée, et la consommation alimentaire en cours d'expérimentation n'a pas été mesurée. Néanmoins on peut admettre que les conditions moyennes sont les mêmes d'un groupe à l'autre (à l'exception évidemment du type d'opération réalisé) et que les différences obtenues, lorsqu'elles sont nettes et intéressent un grand nombre de mesures, ont une valeur indicative.

Le tableau VIII donne les valeurs moyennes des poids corporels à 20 et 21 jours des embryons (témoins et décapités) obtenus dans les diverses conditions expérimentales.

1. Embryons entiers.

L'importance du « facteur maternel » est manifeste en comparant les valeurs figurant colonnes 1 et 2. L'intervention *in utero* amène à 4,58 g le poids moyen des embryons témoins, contre 4,82 g chez des rattes intactes.

Dans le cas des mères surrénalectomisées (colonnes 4, 5, 6, 7) au facteur utérin vient s'ajouter l'action de la surrénalectomie maternelle. A stade d'intervention *in utero* égal, cette action est d'autant plus forte que la surrénalectomie est plus précoce (colonnes 5 et 7). (PICON, en surrénalectomisant des rattes à 12 jours p. c., sans autre intervention, obtient un poids corporel fœtal moyen de 4,21 g.)

Le poids des embryons provenant de mères surrénalectomisées et opérées *in utero* à 17 jours p. c. (colonne 6) est inférieur à celui des embryons de mères surrénalectomisées à 14 jours p. c. et opérées à 18 jours p. c. (colonne 7). Nous pensons que ceci est dû à une très grande sensibilité de l'utérus et de l'embryon à ce stade, sensibilité qui se traduit également par une mortalité plus élevée des embryons opérés ; chez des mères normales, l'intervention sur l'utérus à 17 jours p. c. affecte aussi la croissance des embryons témoins plus que l'intervention à 18 jours (moyenne 4,4 g et 4,65 g) (ces résultats ne figurent pas sur le tableau).

Enfin le jeûne prolongé, joint à l'intervention sur l'utérus (colonne 3), retentit très fortement sur le poids corporel des embryons témoins.

2. Embryons décapités.

Pour comparer le poids des embryons décapités à celui des embryons témoins il faut tenir compte du poids de la tête : si à 21 jours p. c., on coupe la tête des embryons témoins, on trouve que le poids du corps sans tête est en moyenne égal à 1/1,35 du poids du fœtus entier. Aussi a-t-on multiplié le poids moyen des embryons décapités *in utero* par 1,35 de façon à obtenir une valeur fictive représentant le poids d'un fœtus entier « équivalent » ; c'est cette valeur corrigée qui figure dans le tableau.

Souvent les embryons décapités sont à 21 jours moins gros que les embryons témoins (colonnes 2, 5, 6). Toutefois à 20 jours cette différence semble ne pas exister. Elle n'existe pas non plus lorsque les mères jeûnent. Enfin les résultats, peu nombreux il est vrai, figurant colonne 4 montrent qu'éventuellement les décapités peuvent être plus lourds que les témoins.

Il est évident en tout cas que la décapitation ne constitue pas dans ces expériences un facteur susceptible d'agir d'une façon nette sur la croissance corporelle des embryons.

3. Embryons soumis à surrénalectomie.

Les poids corporels des embryons soumis à surrénalectomie *in utero* ne figurent pas sur le tableau en raison de la diversité des degrés de surrénalectomie.

Si l'on groupe ensemble tous les embryons ayant subi (avec ou sans succès) la surrénalectomie *in utero*, chez des mères surrénalectomisées, on obtient à 21 j un poids corporel moyen de 4 g (témoins 4,24 g). Rappelons que les 5 embryons de 21 jours sans reste surrénalien ont des poids compris entre 3,1 et 4,6 g et que

4 embryons de 20 jours, également sans surrénale, ont des poids compris entre 2,4 et 3,3 g. Il est donc évident que la surrénalectomie n'influence pas la croissance ultérieure des embryons, résultat en accord avec ceux de TOBIN et de KITCHELL.

Nous n'avons donné ces quelques indications pondérales que pour mieux décrire le matériel utilisé. Dans chaque catégorie expérimentale, les embryons opérés ne manifestent pas « d'infériorité physique » flagrante par rapport à leurs témoins. Cette constatation est importante pour la validité des conclusions tirées de leur étude.

RÉSUMÉ

Pour établir d'une façon claire le rôle des surrénales fœtales dans le contrôle de la teneur en glycogène du foie, on a réalisé la surrénalectomie du fœtus *in utero*, ce qui a nécessité la mise au point d'une technique opératoire.

Ces expériences ont confirmé les hypothèses et les déductions tirées des expériences de décapitation et présentées dans un précédent mémoire.

Chez des rattes surrénalectomisées, des embryons privés de leurs propres surrénales à 18 jours n'accumulent plus le glycogène hépatique à des taux progressivement croissants comme le font les embryons témoins : en l'absence de toute source de corticostéroïdes, le foie fœtal ne stocke pas de glycogène.

Chez des mères non surrénalectomisées, par contre, les embryons privés de surrénales acquièrent des charges en glycogène hépatique lentement croissantes, sous l'effet des corticostéroïdes maternels.

L'existence d'une proportionnalité grossière entre la taille du tissu surrénalien laissé et la teneur du foie en glycogène, dans les cas de surrénalectomies incomplètes, confirme la réalité du rôle joué par les surrénales fœtales en fin de gestation chez le Rat et permet d'affirmer que le traumatisme opératoire subi par l'embryon n'est pas à l'origine des faits observés.

Au cours de la discussion, les résultats obtenus par l'expérimentation sur le Rat sont rapprochés des résultats fournis, au Laboratoire, par le Lapin ; seule espèce ayant également fait l'objet de semblables recherches.

Les conclusions essentielles de l'ensemble des recherches peuvent être résumées de la manière suivante :

— il existe en fin de grossesse, chez le Rat, une sécrétion endocrine des surrénales fœtales, sous contrôle hypophysaire.

— cette sécrétion intervient dans la régulation de la teneur du foie fœtal en glycogène

..

SUMMARY

In order to confirm and complete previous conclusions drawn from experiments on the hormonal control of glycogen storage in the liver of the rat embryo, adrenalectomies were performed *in utero*. Therefore, a special operative technique was elaborated.

In a complete absence of corticosteroids (adrenalectomized fetuses born by adrenalectomized mothers) the fetal liver does not store glycogen.

When the embryo is not totally deprived of corticosteroids (normal mother on embryo not completely adrenalectomized) its liver can store glycogen, the amount seeming roughly proportional to the availability of steroids.

It is concluded that, in the rat fetus, towards the end of gestation, the adrenals secrete under hypophyseal control; this secretion is an important agent of the hormonal regulation of glycogen storage by the fetal liver.

Results are discussed and compared with those obtained in the rabbit, the only other species submitted to similar experiments.

BIBLIOGRAPHIE

- CAMPBELL, R. M., INNES, I. R., KOSTERLITZ, H. W. (1953). Some dietary and hormonal effects on maternal, fetal and placental weights in the rat. *J. Endocrinol.*, **9**, 68-75.
- CHESTER JONES, I. (1957). *The adrenal cortex*. Cambridge Un. Press.
- CHRISTIANSON, M. (1956). *The interrelationships of the adrenal glands of mother and fetus in the rat*. Thèse Médecine, Liverpool.
- CHRISTIANSON, M., CHESTER JONES, I. (1957). The interrelationships of the adrenal glands of mother and fetus in the rat. *J. Endocrinol.*, **15**, 17-42.
- COETZEE, M. L. (1956). Experimental study of the hypophysis in the fetal rat. *Anat. Rec.*, **124**, 392-393.
- COHEN, A. (1954). Variations de la teneur en lipides de la cortico-surrénale foetale du Rat au cours du développement. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **148**, 321-324.
- COHEN, A. (1955). Répartition des lipides dans le cortex surrénal d'embryons de Rat décapités. *Arch. Anat. micr.*, **44**, 265-276.
- COHEN, A. (1958 a). Étude de la concentration de l'acide ascorbique dans les surrénales d'embryons de Rat, au cours des derniers jours de la gestation. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **246**, 166-167.
- COHEN, A. (1958 b). Influence de la décapitation du fœtus de Rat sur la teneur en acide ascorbique de ses surrénales. Action de la corticostimuline. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **246**, 1917-1920.
- CONTOPOULOS, A. N., SIMPSON, M. E. (1957). Increased growth promoting substance in the plasma of pregnant rats. *Endocrinology*, **61**, 765-773.
- COURRIER, R., COLONGE, A., BAGLESSE, M. (1951). Action de la cortisone administrée à la mère sur la surrénale du fœtus de Rat. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **233**, 333-336.
- DAVIS, M. E., PLOTZ, E. J. (1954). The effects of cortisone acetate on intact and adrenalectomized rats during pregnancy. *Endocrinology*, **54**, 384-395.
- FOOTE, C. L. (1955). Studies on thyroid glands, adrenal glands, and reproductive system of acephalic hamster fetuses. *Illinois Acad. Sci. Trans.*, **47**, 173-183.
- GELOSO, J. P. (1958). Recherches préliminaires sur la sécrétion de thyroxine par la thyroïde du fœtus de Rat en fin de gestation. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **246**, 168-171.
- HARD, W. L. (1944). The origin and differentiation of the alpha and beta cells in the pancreatic islets of the rat. *Amer. J. Anat.*, **75**, 369-403.
- HOLLAND, R. C. (1956). Effect of hypoxia on the fetal rat adrenal. *Anat. Rec.*, **124**, 306-307.
- HOUSSAY, B. A. (1945). The influence of adrenal insufficiency during pregnancy on the mother and the offspring. *Rev. Soc. argent. Biol.*, **21**, 306-308.
- INGLE, D. J., FISHER, G. T. (1938). Effect of adrenalectomy during gestation on the size of adrenal glands of newborn rats. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **39**, 149-150.

- JACQUOT, R. (1959). *J. Physiol., Paris*, **51**, 655-721.
- JONES, J. M., LLOYD, C. W., WYATT, T. C. (1953). A study of the interrelationships of maternal and fetal adrenal glands of rats. *Endocrinology*, **53**, 182-191.
- JOST, A. (1948). Influence de la décapitation sur le développement du tractus génital et des surrénales de l'embryon de Lapin. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **142**, 273-275.
- JOST, A. (1951). La physiologie de l'hypophyse fœtale. *Biol. Med.*, **40**, 205-229.
- JOST, A. (1954). Hormonal factors in the development of the fœtus. *Cold Spr. Harb. Sym. quant. Biol.*, **19**, 167-180.
- JOST, A. (1956). The secretory activities of fœtal endocrine glands and their effect upon target organs. In *Josiah Macy Foundation, Third conference on gestation*, Princeton.
- JOST, A. (1957). La physiologie du cortex surrénal fœtal et les interrelations endocrinien-nes entre la mère et le fœtus. *Bull. Soc. roy. Belge Gynec. et Obstet.*, **27**, 1-16.
- JOST, A. (1958). Importance de l'âge dans quelques problèmes d'endocrinologie fœtale. *Rev. Pathol. gén. Physiol. clin.*, **695**, 283-288.
- JOST, A., JACQUOT, R. (1955). Recherches sur les facteurs endocrinien-ns de la charge en glycogène du foie fœtal chez le Lapin (avec quelques indications sur le glycogène pla-centaire). *Ann. Endocrin.*, **16**, 849-872.
- JOST, A., JACQUOT, R., COHEN, A. (1955). Sur les interrelations entre les hormones cor-ticosurrénaliennes maternelles et la surrénale du fœtus de Rat. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **149**, 1319-1322.
- JOST, A., PICON, L. O. (1957). Hormonal factors in the growth of the foetus. *XIII Symp. Soc. exp. Biol. The biological action of growth substances*, 228-234. Cambridge Un. Press.
- JOST, A., PICON, L. O., JACQUOT, R. (1958). Influence de la thyroïdectomie du fœtus de Lapin sur sa croissance et sur la teneur de son foie en lipides et en glycogène. *J. Physiol., Paris*, **50**, 335-338.
- JOST, A., ROFFI, J. (1958). Action de la cortisone et de l'hydrocortisone sur la teneur de la surrénale du Rat et de la Souris en substances hypertensives. *C. R. Acad. Sci., Paris* **246**, 163-165.
- KITCHELL, R. L. (1950). Compensatory hypertrophy of the intact adrenal of fetal rat subjected to unilateral adrenalectomy. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **75**, 824-827.
- KITCHELL, R. L. (1951). Experiments designed to determine whether the adrenals of the fetal rats are physiologically labile and whether they produce androgen. *Anal. Rec.*, **109**, 312.
- KITCHELL, R. L., WELLS, L. J. (1952 a). Functioning of the hypophysis and adrenals in fetal rats : effects of hypophysectomy, adrenalectomy, castration, injected A.C.T.H. and implanted sex hormones. *Anal. Rec.*, **112**, 561-591.
- KITCHELL, R. L., WELLS, L. J. (1952 b). Reciprocal relation between the hypophysis and adrenals in fetal rats : effect of unilateral adrenalectomy and of implanted cortisone, D.O.C.A., and sex hormones. *Endocrinology*, **50**, 83-93.
- KNOBL, E., BRIGGS, F. N. (1955). Fetal-maternal endocrine interrelations : the hypo-physal adrenal system. *Endocrinology*, **57**, 147-152.
- MAYER, G., CANIVENC, R. (1950). Autogreffes de placenta chez la Ratte. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **144**, 410-412.
- MIGEON, C. J., PRYSTOWSKY, H., GRUMBACH, M. M., BYRON, M. C. (1956). Placental passage of 17-hydroxycorticosteroids : comparison of the levels in maternal and fetal plasma and effect of A.C.T.H. and hydrocortisone administration. *J. clin. Invest.*, **35**, 488-493.
- NEMET, A. M. (1954). Glucose-6-phosphatase in the liver of the fetal guinea pig. *J. biol. Chem.*, **208**, 773-776.
- NEMET, A. M., INSULL, W. JR, FLEXNER, L. B. (1954). Glycogenesis in the liver of the fetal guinea pig. *J. biol. Chem.*, **208**, 764-772.
- NEWTON, W. H., BECK, N. (1939). Placental activity in the mouse in the absence of the pituitary gland. *J. Endocrinol.*, **1**, 65-75.
- PASSMORE, R., SCHLOSSMANN, H. (1938). The effect of large doses of insulin on the fetal sheep and goat. *J. Physiol., London*, **92**, 459-466.
- PICON, L. O. (1957 a). Influence de l'hyperfonctionnement des surrénales maternelles sur le développement des surrénales fœtales chez le Rat. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **151**, 1104-1106.
- PICON, L. O. (1957 b). Influence de l'hypophysectomie et de la surrénalectomie de la ratte gestante sur le poids des fœtus. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **151**, 1314-1317.
- RAY, E. W., AVERILL, S. C., LYONS, W. R., JOHNSON, R. E. (1955). Rat placental hormonal activities corresponding to those of pituitary mammotropin. *Endocrinology*, **56**, 359-373.
- RAYNAUD, A., FRILLEY, M. (1947). Destruction du cerveau des embryons de Souris au

- 13^e jour de la gestation par irradiation au moyen des rayons X. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **141**, 658-662.
- RAYNAUD, A., FRILLEY, M. (1950). Développement intra-utérin des embryons de Souris dont les ébauches de l'hypophyse ont été détruites au moyen des rayons X au 13^e jour de la gestation II. Développement des capsules surrénales. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **230**, 331-333.
- SCHMIDT, I. G., HOFFMAN, R. A. (1954). Effects of A.C.T.H. on pregnant monkeys and their offspring. *Endocrinology*, **55**, 125-141.
- SOULIE, A. H. (1903). Recherches sur le développement des capsules surrénales chez les Vertébrés supérieurs. *J. Anat. Physiol.*, **39**, 197-293.
- TOBIN, C. E. (1939). The influence of the adrenal destruction on the prenatal development of the albino rat. *Amer. J. Physiol.*, **65**, 151-177.
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H., MERCIER-PAROT, L. (1955). Hypophyse et développement pré-natal. L'hormone somatotrope est-elle responsable du gigantisme fœtal ? *Pr. méd.*, **63**, 1831-1834.
- WALAAS, E., WALAAS, O. (1944). Studies on the compensatory hypertrophy of the fetal adrenal glands in the albino rat, produced by adrenalectomy during pregnancy. *Acta path. microb. Scand.*, **21**, 640-672.
- WEBER, G., CANTERO, A. (1955). Glucose-6-phosphatase activity in regenerating, embryonic and new-born rat liver. *Cancer Res.*, **15**, 679-684.
- WELLS, L. J. (1946). Effects of androgen upon reproductive organs of normal and castrated fetuses with note on adrenalectomy. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **63**, 417-419.
- WELLS, L. J. (1948). Some experimental evidence of production of adrenotrophin by the fetal hypophysis. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **68**, 487-488.
- WELLS, L. J. (1949). Microscopical studies of adrenals of fetuses deprived of the hypophysis and given adrenocorticotrophin. *Anat. Rec.*, **103**, 563-564.
- YAKAITS, A. A. (1955). Retarded development of the adrenals in fetal rats subjected to subcutaneous implantation of cortisone and hydrocortisone. *Anat. Rec.*, **121**, 423.
- YAKAITS, A. A., WELLS, L. J. (1956). Hypophysis-adrenal system in the fetal rat. Adrenals in fetuses subjected to cortisone, D.C.A., hypophyseoprivia and growth hormone. *Amer. J. Anat.*, **98**, 205-229.
-

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Développement et fonctionnement de la « corticosurrénale »
chez les Vertébrés inférieurs, au cours de l'ontogénèse.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 15 novembre 1958.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH.



Printed in France.